

DIABETES MELLITUS TIPO 1 EM FASE DE LUA MEL EM PACIENTE PEDIÁTRICO: RELATO DE CASO

AUTORES

DUARTE, Bárbara

NANONE FILHO, Marcelo Terra

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

PIROZZI, Flávio Fontes

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

RESUMO

O diabetes tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica de etiologia desconhecida que resulta da destruição autoimune das células β . Certos pacientes com esse tipo de diabetes, geralmente logo após o início do tratamento, podem necessitar de doses menores de insulina. Este fenômeno é comumente referido como a fase de remissão ou lua de mel. Este trabalho visa realizar um relato de caso de paciente pediátrico portador de diabetes mellitus tipo 1 em fase de lua de mel. Foram realizadas revisão de prontuário eletrônico e revisão da bibliografia descrita. O caso relatado e publicações levantadas trazem à luz a discussão e caracterização sobre a fase de lua de mel, visto que o processo de remissão no DM1 ainda apresenta muitas características que precisam ser esclarecidas.

PALAVRAS - CHAVE

Diabetes mellitus tipo 1, lua de mel, remissão, insulina

ABSTRACT

Type 1 diabetes is a metabolic disease of unknown etiology that results from the autoimmune destruction of β cells. Certain patients with this type of diabetes, usually shortly after starting treatment, may need lower doses of insulin. This phenomenon is commonly referred to as the remission phase or honeymoon. This scientific work aims to make a case report of a pediatric patient with type 1 diabetes mellitus in the honeymoon phase. A review of electronic medical records and a review of the described bibliography were carried out. The reported case and raised publications bring to light the discussion and characterization about the honeymoon phase, since the Type 1 diabetes remission process still has many characteristics that need to be clarified.

Key-words: Type 1 diabetes, honeymoon, remission, insulin

1. INTRODUÇÃO

O diabetes tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica de etiologia desconhecida que resulta da destruição autoimune das células β . O início clínico com sintomas clássicos de hiperglicemia ocorre com muito mais frequência em crianças e adultos jovens, quando menos de 30% das células β permanecem. (Fonolleda M., Murillo M., Vázquez F., Bel J., Vives-Pi M.; 2017)

Certos pacientes com diabetes tipo 1 (DM1), geralmente logo após o início do tratamento, podem necessitar de doses menores de insulina. Este fenômeno é comumente referido como a fase de remissão ou lua de mel. (Sokołowska M., Chobot A., Jarosz-Chobot P.; 2016)

Neste estágio, as células β remanescentes ainda são capazes de produzir insulina suficiente para reduzir a administração de insulina exógena. (Fonolleda M., Murillo M., Vázquez F., Bel J., Vives-Pi M.; 2017)

Na maioria, a remissão é parcial, mas em casos muito raros, pode ocorrer remissão completa. Em média, a remissão geralmente aparece aproximadamente 3 meses após o início da terapia com insulina. A duração da remissão parcial varia de 1 mês a 13 anos, com uma média de 9,2 meses. (Sokołowska M., Chobot A., Jarosz-Chobot P.; 2016)

A maior duração da remissão é mais frequente na faixa etária mais jovem, na fase pré-puberal e nos pacientes do sexo masculino. A dose diária de insulina e necessidade de insulina basal daqueles que entraram em remissão foi significativamente menor do que nos outros pacientes na alta. (Kara Ö., Esen İ., Tepe D.; 2018)

Estudos de referência mostraram que a remissão clínica parcial no diabetes tipo 1 de início recente está associada à redução da prevalência de complicações a longo prazo, mas indicadores clínicos precoces desse desfecho favorável são pouco caracterizados. (Nwosu BU., Zhang B., Ayyoub SS., Choi S., Villalobos-Ortiz TR., Alonso LC., Barton BA.; 2018)

2. METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão da bibliografia descrita e do prontuário do paciente obtido através de uma clínica particular da cidade de São José do Rio Preto – SP.

O trabalho foi submetido e aprovado pelo CEP da instituição Kaiser Clínica, apresentado na União das Faculdades de Medicina e enviado a publicação.

3. RELATO DE CASO

Paciente MEM, sexo masculino, 12 anos, em abril/2016 inicia um quadro de câimbras, poliúria, polidipsia e perda de peso de forma rápida. Relata também ter notado presença de formigas no vaso sanitário. Realizou exames e trouxe à consulta médica: Glicemia jejum 285 mg/dL (VR: < 100 mg/dL), glicosúria ++/4, corpos cetônicos +/4. Repetiu novamente os testes laboratoriais e obteve: Hemoglobina glicada (A1C) 13,3%, glicemia jejum 257 mg/dL. Nega história familiar de diabetes mellitus. Recebeu diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 e foi orientado a iniciar tratamento com Insulina Glargina (Lantus®) 18 UI/d, ajustando a dose de 2/2 UI até que glicemia em jejum alcançasse o alvo. Solicitado retorno com novos exames laboratoriais para acompanhar controle do quadro.

Após 1 mês da consulta, paciente retorna com novos exames: dextro jejum oscilando entre 90-120 mg/dL, anti-insulina negativo, anti GAD 131,8 UI/mL (VR: reagente se > 10 UI/mL), anti ilhota não reagente, peptídeo C 1,94 ng/mL (VR: 1,1 a 3,5 ng/mL). Informa que está fazendo uso da insulina Glargina 10 UI/d. Está com a diabetes mellitus tipo 1 bem controlado e é orientado manter a medicação até o próximo retorno.

Depois de 2 meses, paciente volta e relata que, após alguns episódios de hipoglicemia, iniciou a redução gradativa da dose da insulina até suspender o seu uso, há cerca de 1 mês. O exames glicemia 91mg/dL e hemoglobina glicada 5,7% mostram controle do quadro de diabetes mellitus tipo 1. Paciente encontra-se em fase de lua de mel.

No retorno seguinte, paciente refere que continua sem necessidade do uso de insulina e que também apresentou quadros de hipoglicemia. Relata picos de glicemia em algumas situações de stress. Aos exames, apresenta: glicemia 94 mg/dL, hemoglobina glicada 5,8%, anti GAD 461,5 UI/mL e peptídeo C 2,77 ng/mL. Paciente mantém-se em fase de lua de mel e é orientado a continuar sem uso de medicações e retornar para consulta em 6 meses.

Ao retorno, paciente encontra-se com dextro em jejum com bons resultados. Não apresenta nenhuma queixa. Conduta mantida até próxima consulta médica.

Após 6 meses, ao retorno para acompanhamento, paciente tem: glicemia 98 mg/dL, hemoglobina glicada 5,8% e peptídeo C 2,48 ng/mL. Paciente ainda sem uso de insulina. Mantém-se na fase de lua de mel da diabetes mellitus tipo 1.

Na última consulta, paciente retorna depois de dextro 140 relatado. Encontra-se assintomático. Aos exames laboratoriais, apresenta: glicemia 125 md/dL, hemoglobina glicada 6,7% e peptídeo C 2,45 ng/mL.

4. DISCUSSÃO

A DM1 pediátrica é especialmente relevante porque a doença interfere na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias, aumentando o risco de complicações secundárias a longo prazo. (Fonolleda M., Murillo M., Vázquez F., Bel J., Vives-Pi M.; 2017)

Um estágio particularmente interessante na história natural da DM1 é a fase de remissão parcial espontânea. Esta fase começa algumas semanas após o início da terapia com insulina. Durante esse estágio, a necessidade de insulina exógena do paciente diminui em 50% e o controle metabólico quase normal é mantido. Em alguns casos, até a independência insulínica temporária pode ser alcançada. Não há consenso na definição clínica da fase de remissão, e várias interpretações foram propostas. Pode ser definido como uma necessidade de insulina < 0,5 UI/kg de peso corporal por dia e HbA1c <7%. (Fonolleda M., Murillo M., Vázquez F., Bel J., Vives-Pi M.; 2017)

A fase da lua de mel está presente em até 80% das crianças e sugere alguma função remanescente das células β após o início do tratamento com insulina e provavelmente reflete uma tentativa de regeneração das ilhotas em condições imunomoduladoras favoráveis. (Fonolleda M., Murillo M., Vázquez F., Bel J., Vives-Pi M.; 2017). Enquanto a frequência de remissão em crianças com diabetes tipo 1 é relatado 11–80%, é relatado que é de 30–61% em adultos com tipo 1 (Kara Ö., Esen İ., Tepe D.; 2018)

Em média, a fase geralmente tende a aparecer aproximadamente 3 meses após o início da terapia com insulina. Depois disso, a taxa de remissão diminui com a duração da terapia: é igual a 0-20% aos 6 meses e apenas 0-10% aos 12 meses. A duração da remissão parcial varia amplamente - a partir de 1 mês até 13 anos, com uma média de 9,2 meses. Em um estudo europeu multicêntrico realizado em 2004 em 189 pacientes, a duração da remissão foi de 9,6 meses (1,9-32,9 meses de acordo com diferentes clínicas). (Sokołowska M., Chobot A., Jarosz-Chobot P.; 2016)

Uma questão importante permanece: a fase de remissão poderia ser prolongada por um longo período de tempo ou para sempre? Uma fase sustentada de lua-de-mel (ou seja, com duração de alguns anos) e até uma remissão total de DM1 foram relatadas como fenômenos incomuns, especialmente em crianças (Fonolleda M., Murillo M., Vázquez F., Bel J., Vives-Pi M.; 2017)

No relato de caso apresentado, o paciente iniciou com um quadro típico de diabetes mellitus tipo 1 e rapidamente iniciou tratamento com insulino terapia. Diante de poucos meses de tratamento, evoluiu para remissão do quadro, também conhecido com “fase de lua de mel”, bem como é descrito nas bibliografias disponíveis. Neste caso, o paciente se estende por um longo período de remissão e bom controle do quadro.

Vários fatores clínicos e metabólicos foram analisados para avaliar se eles influenciam a taxa de remissão e a duração do período de lua-de-mel. Embora os fatores possam ser muito diversos, os estudos revisados apresentam os seguintes parâmetros que podem ser divididos em dois grupos: não modificáveis e modificáveis. No grupo não modificável, temos: o sexo, a idade do paciente, os níveis de hemoglobina A1c no momento do diagnóstico, o grau de descompensação metabólica (cetoacidose diabética) no momento do diagnóstico, o nível de peptídeo C, a presença de autoanticorpos e, no grupo modificável: a nicotinamida, IFN γ , IL-10, IL1-R1, a introdução precoce da terapia com SIC de insulina, a dieta e os níveis de hemoglobina A1c durante a doença. No entanto, o grau de sua influência ainda é um ponto de discussão. Além disso, novos fatores potenciais são investigados. (Sokołowska M., Chobot A., Jarosz-Chobot P.; 2016)

Analisando a questão do sexo, o período de remissão para as meninas foi menor do que para os meninos. Em relação à influência da idade, os meninos jovens antes da puberdade têm a remissão mais curta em comparação aos meninos adolescentes, que apresentam o maior período de lua-de-mel entre todos. De fato, embora a influência da idade pareça controversa, diferentes estudos mostraram que a taxa de remissão foi maior em pacientes acima de 15 anos ou após a puberdade. Isto pode ser explicado pelo fato de que o processo de destruição das células β é mais rápido na população pediátrica. (Sokołowska M., Chobot A., Jarosz-Chobot P.; 2016)

Sobre o peptídeo C, temos que a função das células β residuais pode ser avaliada pelas medições do seu nível sérico. A conversão de proinsulina leva à produção equimolar de peptídeo C e insulina. Portanto, o peptídeo C pode ser usado para determinar a secreção de insulina endógena, mesmo após o início da terapia com insulina. A concentração de peptídeo C pode ser avaliada no estado basal ou estimulada após uma injeção intravenosa de glucagon ou após uma refeição mista padronizada. (Fonolleda M., Murillo M., Vázquez F., Bel J., Vives-Pi M.; 2017)

Existe uma relação entre o nível do peptídeo C e a fase de remissão. O nível de peptídeo C tende a aumentar durante a remissão clínica e depois diminui logo após a recaída. Uma explicação proposta poderia ser que o processo de regeneração das células β começa novamente. Crianças mais jovens são conhecidas por terem um nível mais baixo de peptídeo C e, provavelmente, portanto, têm menor probabilidade de entrar em remissão parcial do que pacientes mais velhos (> 10 anos). Os níveis séricos de peptídeo C em crianças menores continuam a diminuir e permanecem muito mais baixos após o diagnóstico. Em crianças mais velhas, os níveis séricos de peptídeo C aumentam substancialmente durante os primeiros 6 meses após o diagnóstico. Estudos mostraram que os pacientes que entravam na fase de remissão tinham níveis mais altos de peptídeo C no momento do diagnóstico, e esse efeito foi mais pronunciado em pacientes mais velhos (> 10 anos). No entanto, em um dos estudos, os níveis iniciais de peptídeo C não foram significativamente associados a uma maior chance de remissão. (Sokołowska M., Chobot A., Jarosz-Chobot P.; 2016)

5. CONCLUSÃO

Devido a existência de poucos artigos publicados e muitas dúvidas remanescentes sobre a fase de remissão da diabetes mellitus tipo 1, esse relato de caso auxilia no entendimento e caracterização da fase de lua de mel.

O melhor conhecimento dessa fase é de imensurável importância, pois tem grande envolvimento imunológico e metabólico, parecendo ser o estágio ideal para introduzir mudanças na dieta, imunoterapias, medicina regenerativa ou estratégias inovadoras destinadas a preservação ou aumento da massa de células β em pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

A descrição da fase de lua de mel poderia ajudar a identificar pacientes com melhor controle glicêmico futuro e menos complicações secundárias. Além disso, esta fase também pode ser uma boa fase para a imunomodulação.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHANOURI Zahra, SIAVASH Mansour, MOMBEINI Hafizollah, MONFARED Maryam, MOJAHEDI Mortaza, ILKHANI Reza - Extended honeymoon period in a type 1 diabetic child by Iranian Traditional Medicine treatments, a case report. **Primary Care Diabetes**, Dezembro, 2017.

AMINZADEH Majid , NAVIDI Najmeh , VALAVI Ehsan , ALETAYEB Seyyed M. H. - Childhood onset type 1 diabetes at a tertiary hospital in south-western Iran during 2000–2015: Rapid increase in admissions and high prevalence of DKA at diagnosis. **Primary Care Diabetes**, Agosto, 2018.

FONOLLEDA M., MURILLO M., VÁZQUEZ F., BEL J., VIVES-PI M. - Remission Phase in Paediatric Type 1 Diabetes: New Understanding and Emerging Biomarkers. **Hormone research in pediatrics**, 2017.

KARA Özlem, ESEN İhsan, TEPE Derya - Factors Influencing Frequency and Duration of Remission in Children and Adolescents Newly Diagnosed with Type 1 Diabetes. **Medical Science Monitor**, Agosto, 2018.

NWOSU Benjamin U., ZHANG Bo, AYYOUB Sanaa S., CHOI Stephanie, VILLALOBOS-ORTIZ Tony R., ALONSO Laura C., BARTON Bruce A. - Children with type 1 diabetes who experienced a honeymoon phase had significantly lower LDL cholesterol 5 years after diagnosis. **PLoS One**, Maio, 2018.

SOKOŁOWSKA M., CHOBOT A., JAROSZ-CHOBOT P. - The honeymoon phase - what we know today about the factors that can modulate the remission period in type 1 diabetes. **Pediatric, Endocrinology, Diabetes and Metabolism**, 2016.