

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MORTALIDADE POR COMPLICAÇÕES AGUDAS DO  
DIABETES *MELLITUS* NO BRASIL

Aluno: André Klafke de Lima

Orientadora: Maria Inês Schmidt

Co-orientador: Bruce Bartholow Duncan

Porto Alegre, 03 de janeiro de 2006

## **Apresentação**

Este trabalho consiste em uma dissertação de mestrado que visa a descrever a mortalidade por complicações agudas do diabetes *mellitus* no Brasil no período de 1996 a 2002, para avaliar sua utilidade e suas limitações como indicador de saúde para a população diabética brasileira. Como a mortalidade por essas complicações pode ser evitada na maioria dos casos e apresenta boa correlação com condições de saúde populacional, é uma possível candidata a indicador para avaliar o impacto das ações relacionadas ao diabetes no Brasil.

Ele é composto por três partes. A revisão da literatura contém uma síntese de aspectos clínicos, fatores desencadeantes, incidência, letalidade e prevenção das complicações agudas do diabetes, mortalidade por estas complicações, discussão das características que favorecem seu uso como indicador de saúde e um breve relato da organização atual da atenção à saúde em geral e ao DM no Brasil. Após, é apresentado um artigo original sobre o tema, baseado em análises de bases de dados oficiais brasileiras, no formato determinado pelos Cadernos de Saúde Pública. Por fim, consta o projeto de pesquisa que originou o artigo.

## ÍNDICE

<b>Revisão da Literatura.....</b>	<b>5</b>
Definição, fisiopatologia, manifestações clínicas e diagnóstico .....	6
Fatores desencadeantes dos episódios.....	10
Incidência e letalidade.....	11
Mortalidade .....	13
Comparação entre os dados de mortalidade.....	20
Prevenção .....	28
Mortalidade por complicações agudas como indicador de atenção à saúde da população diabética .....	30
Aferição da mortalidade .....	32
Mortalidade na América Latina.....	34
Atenção à saúde no Brasil .....	34
Bibliografia.....	36
<b>Artigo.....</b>	<b>46</b>
Resumo.....	47
Abstract.....	47
Introdução.....	48
Material e Métodos.....	50
Resultados.....	52
Discussão.....	57

Conclusões e Recomendações.....	63
Referências.....	64
Tabelas e Figuras.....	73
<b>Anexo 1 – Projeto de Pesquisa.....</b>	<b>78</b>
Introdução.....	79
Objetivos.....	81
Justificativa.....	81
Métodos.....	82
Questões Éticas.....	85
Cronograma Básico.....	86
Recursos Necessários.....	87
Referências Bibliográficas.....	87

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

REVISÃO DA LITERATURA

MORTALIDADE POR COMPLICAÇÕES AGUDAS DO  
DIABETES *MELLITUS* NO BRASIL

Aluno: André Klafke de Lima

Orientadora: Maria Inês Schmidt

Co-orientador: Bruce Duncan

Porto Alegre, 03 de janeiro de 2006

## **Definição, fisiopatologia, manifestações clínicas e diagnóstico**

Diabetes *mellitus* (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, em sua ação ou em ambos <sup>1</sup>. Compreende quatro classes clínicas <sup>2</sup>. O DM tipo 1, previamente denominado diabetes *mellitus* insulino-dependente (em inglês, IDDM), decorre da destruição auto-imune das células  $\beta$  pancreáticas. O DM tipo 2, previamente designado diabetes *mellitus* não insulino-dependente (em inglês, NIDDM), caracteriza-se por deficiência, usualmente relativa, e, principalmente, resistência insulínica. O diabetes gestacional é definido como qualquer grau de intolerância à glicose com início (ou diagnóstico) durante a gestação. A classe “outros tipos específicos de diabetes” inclui defeitos genéticos na função das células  $\beta$  ou na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino e diabetes secundário a medicamentos ou a endocrinopatias que provocam aumento da concentração de hormônios antagonistas da insulina <sup>1,2</sup>.

As complicações metabólicas agudas do DM consistem na cetoacidose diabética (CAD), síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH) e hipoglicemia. São complicações graves, que apresentam risco significativo de mortalidade <sup>3-10</sup>.

A CAD e a SHH são resultantes da ausência relativa ou absoluta de insulina e da concomitante elevação de hormônios contra-reguladores do estresse, como glucagon, catecolaminas, hormônio do crescimento e cortisol <sup>9,11-15</sup>. Essas complicações podem ocorrer tanto no DM tipo 1 quanto no tipo 2, embora a CAD seja mais comum no tipo 1 e a SHH no tipo 2 <sup>9,11-13</sup>. A deficiência insulínica absoluta ou relativa gera um aumento na razão da concentração sérica de glucagon sobre insulina, o que leva à elevação da gliconeogênese e glicogenólise hepática, da glicogenólise muscular esquelética e à redução da glicólise, da síntese de ácidos

graxos e da captação e oxidação celular de glicose pelo tecido muscular esquelético e adiposo, resultando em hiperglicemia<sup>9,11-13</sup>. Quando a concentração sérica de glicose excede a capacidade tubular renal de reabsorção deste elemento (cerca de 180mg/dl), ocorre a glicosúria<sup>11,13,16</sup>. A presença de glicose nos túbulos renais reduz acentuadamente a reabsorção usual de líquidos por seu efeito osmótico, ocasionando eliminação de água e eletrólitos (diurese osmótica)<sup>9,11,13,16</sup>. Se não corrigida a hiperglicemia, o grande volume hídrico necessário para compensar a perda na diurese osmótica é muitas vezes difícil de ser ingerido, mais ainda na presença de vômitos (comuns na CAD) e redução do nível de consciência (comum na SHH), resultando em desidratação<sup>11,13</sup>. A desidratação reduz a taxa de filtração glomerular, limitando a quantidade de glicose filtrada, o que eleva ainda mais a glicemia e agrava a própria desidratação<sup>13,15</sup>. A hiperglicemia, por elevar a osmolalidade do líquido extracelular, e a desidratação ocasionam difusão de líquido do compartimento intracelular para o extracelular, resultando em desidratação celular<sup>9,11</sup>.

Na CAD, a deficiência insulínica também gera lipólise e alteração do metabolismo hepático, com oxidação mitocondrial dos ácidos graxos a corpos cetônicos ( $\beta$ -hidroxibutirato e acetoacetato), ao invés de re-esterificação destes a triacilglicerol, produzindo acidose metabólica com *anion gap* aumentado<sup>9,11-15</sup>. Os corpos cetônicos, por seu efeito osmótico e sua carga elétrica negativa, contribuem para a diurese osmótica e promovem a excreção de cátions como sódio, potássio, cálcio e magnésio<sup>11,14,15</sup>. As manifestações clínicas observadas na CAD consistem naquelas decorrentes da hiperglicemia, da diurese osmótica e da acidose metabólica e instalam-se em um período relativamente curto (de menos de 24 até 48 horas) devido à toxicidade da acidose<sup>9,11-13,15</sup>. Os critérios para o diagnóstico de CAD incluem glicemia sérica acima de 250 mg/dl, pH arterial inferior a 7,3, bicarbonato sérico inferior a 15 mEq/l e cetonas urinárias acima de 3 cruces ou séricas positivas após diluição 1:2<sup>9,11</sup>.

Na SHH, é mantida uma secreção basal de insulina (como demonstrado por níveis elevados de peptídeo C periférico) suficiente para permitir o metabolismo hepático não cetogênico de ácidos graxos <sup>9,11</sup>. A hiperosmolalidade resultante da diurese osmótica promove redução do nível de consciência, o que leva à menor ingestão hídrica e piora da hiperglicemia e da própria hiperosmolalidade <sup>11</sup>. A ausência da toxicidade dos corpos cetônicos e da acidose, presentes na CAD, conferem à SHH instalação mais insidiosa, com níveis mais altos de glicemia (acima de 600mg/dl) e de osmolalidade (acima de 330mOsm/kg) no momento do diagnóstico <sup>9,11,15</sup>. Além destas características, valores elevados de uréia sérica e normais de pH arterial, bicarbonato sérico e cetonas distinguem esta síndrome da CAD <sup>9,11</sup>. Os sinais e sintomas encontrados na SHH são aqueles decorrentes da hiperglicemia e da hiperosmolalidade.

A hipoglicemia decorre do excesso absoluto ou relativo de insulina <sup>17,18</sup>. Pode ser definida arbitrariamente como glicemia inferior a 40mg/dl ou inferior a 50mg/dl associada a sintomas neuroglicopênicos <sup>19</sup>, embora alguns autores prefiram estabelecer seu diagnóstico com a tríade de Whipple (hipoglicemia, sintomas hipoglicêmicos e resolução destes com a normalização da glicemia) <sup>17</sup>. Como o cérebro depende continuamente de glicose, mas não consegue sintetizá-la ou armazenar glicogênio suficiente para suprir seu funcionamento por mais de alguns minutos, a hipoglicemia persistente além deste período pode acarretar graves danos a este órgão <sup>17,19</sup>. Por isso, em indivíduos hígidos, a redução da glicemia para níveis próximos ao limite inferior da normalidade ativa uma resposta contra-reguladora, que visa à prevenção da hipoglicemia e ao aumento da disponibilidade de glicose para o tecido cerebral. Esta resposta consiste em complexas alterações neuroendócrinas que resultam em aumento da produção endógena de glicose, redução de sua utilização por tecidos que não o cérebro, aumento da lipólise e da proteólise, vasoconstrição periférica, vasodilatação central e elevação da pressão arterial e frequência cardíaca <sup>17,19,20</sup>.

O principal componente do mecanismo contra-regulador é hormonal, sendo os hormônios mais importantes, em ordem decrescente: insulina, glucagon, epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento <sup>17-20</sup>. Em uma pessoa com níveis glicêmicos previamente normais, quando a glicemia atinge cerca de 81mg/dl, há redução da secreção endógena de insulina, e, se atingir 65 a 70mg/dl, haverá aumento da secreção de glucagon e epinefrina. Se, por qualquer motivo, estas alterações hormonais não forem suficientes para elevar a glicemia e o indivíduo não ingerir carboidratos, quando a glicemia atinge níveis inferiores a 50 ou 55mg/dl, surgem sintomas autonômicos simpáticos (palpitações, tremores, ansiedade), parassimpáticos (sudorese, fome e parestesias) e neuroglicopênicos (fraqueza, dificuldade de concentração; se houver piora da hipoglicemia, aparecem, progressivamente, alterações comportamentais, confusão mental, convulsões, perda da consciência, coma, dano cerebral e morte) <sup>17-20</sup>.

No paciente com diabetes tipo 1 ou tipo 2 de longa data, os dois mecanismos mais importantes de prevenção da hipoglicemia, a redução da secreção de insulina e o aumento na secreção de glucagon, estão prejudicados. Já há pouca ou nenhuma produção endógena de insulina, e a intensidade da resposta do glucagon à hipoglicemia no diabético é proporcional à sua capacidade de secreção de insulina, restando apenas a produção de epinefrina como mecanismo contra-regulador relevante <sup>17-20</sup>. Além disso, os limiares glicêmicos para desencadeamento de resposta contra-reguladora, descritos acima, sofrem aumento e redução de seus valores em indivíduos com hiperglicemia crônica e hipoglicemia recente, respectivamente <sup>17-20</sup>. Portanto, estes indivíduos podem desenvolver hipoglicemia sem a subsequente resposta neuroendócrina de prevenção e sinalização (síndrome da hipoglicemia silenciosa) em até 3 semanas após um episódio hipoglicêmico, o que predispõe a grave neuroglicopenia <sup>17,18,20</sup>.

Se não identificadas precocemente e manejadas adequadamente, as alterações fisiopatológicas desencadeadas por qualquer uma das complicações agudas do DM podem resultar em óbito.

### **Fatores desencadeantes dos episódios**

A importância que os diversos fatores desencadeantes assumem em relação às complicações agudas do DM varia conforme características demográficas, como idade, sexo e região de moradia. Nos estudos envolvendo pacientes de todas as idades, com DM tipo 1 e 2, os fatores desencadeantes de CAD e SHH mais comuns foram infecção (31-56%), tratamento inadequado ou má adesão (21-38%) e primeira manifestação do DM (17-23%)<sup>6,8,12,21,22</sup>. Apenas 3-6% dos episódios de CAD foram desencadeados por doença cardiovascular e 10% por outras afecções clínicas<sup>8</sup>. Dentre as infecções, 30 a 50% são de origem pulmonar ou do trato urinário<sup>8</sup>.

CAD costuma ser identificada no diagnóstico de DM em aproximadamente 35 a 40% das crianças e adolescentes<sup>13</sup>. Entretanto, essa proporção apresenta significativa dependência geográfica na Europa e América do Norte, podendo variar de 15% a 67%<sup>14</sup>. Esta frequência está inversamente correlacionada à incidência regional de DM tipo 1 e pode ser ainda maior em países em desenvolvimento<sup>14</sup>. Em crianças sabidamente diabéticas, 75% dos episódios de CAD estão associados à omissão de insulina ou erro no tratamento, sendo os demais por terapia insulínica inadequada durante doença intercorrente<sup>14</sup>.

Em mulheres jovens com DM tipo 1, 20% dos episódios de CAD recorrente estão associados a problemas psicológicos complicados por transtornos alimentares<sup>8,9,12</sup>. Em idosos, a frequência dos fatores desencadeantes é semelhante à da população geral: infecção em 20 a 55%

dos casos, omissão do tratamento ou tratamento inadequado em 20 a 40%, primeira manifestação de DM em até 40% e outras doenças médicas agudas (AVC, IAM, pancreatite, trauma, uso de álcool) em 10% dos casos <sup>15</sup>.

A hipoglicemia no DM decorre do excesso absoluto ou relativo de insulina associado à deficiência no mecanismo contra-regulador, que ocorre no diabético tipo 1 ou tipo 2 de longa data, conforme descrito anteriormente. O excesso de insulina resulta de jejum, ingestão de álcool, exercício, uso de sensibilizador de insulina, administração exógena ou insuficiência renal <sup>17</sup>.

### **Incidência e letalidade**

A incidência anual de CAD nos Estados Unidos (EUA) estimada através de estudos de base populacional é de 4,6 a 8 episódios por 1000 diabéticos, e cerca de 2 a 9% de todas as internações hospitalares de diabéticos são por essa causa <sup>8,11</sup>. Um estudo avaliando mais de 15.000 internações em diabéticos com menos de 20 anos de idade no Canadá não encontrou redução nas internações por CAD entre 1991 e 1999 <sup>23</sup>. A incidência anual de SHH é bem mais baixa, 17,5 por 100.000 pessoas, e não apresentou redução nos últimos 15 a 20 anos <sup>11</sup>. É responsável por cerca de 0,1% das internações em diabéticos <sup>8,11</sup>.

Indivíduos com DM tipo 1 que tentam manter controle glicêmico rígido sofrem em média dois episódios sintomáticos de hipoglicemia por semana, podendo estar com a glicemia inferior a 50 ou 60 mg/dl em até 10% do tempo <sup>17</sup>. A incidência de hipoglicemia grave (que necessita de ajuda externa) é de 1,0 a 1,6 episódio por paciente por ano, afetando 10 a 30% dos diabéticos tipo 1 anualmente <sup>17,19,24</sup>. A incidência de hipoglicemia em diabéticos tipo 2, em geral, é de cerca de 1% da de diabéticos tipo 1, chegando a 10% da incidência destes nos diabéticos tipo

2 em controle rígido com insulina <sup>17,19</sup>. Entretanto, estes dados provêm, em sua maioria, de estudos com diabéticos tipo 2 recém diagnosticados. Se pareados pelo tempo de uso de insulina, a frequência de hipoglicemia entre os dois tipos de DM é similar <sup>17,19,24</sup>.

A taxa de letalidade por complicações agudas do DM sofreu uma redução progressiva a partir da metade do século passado, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento <sup>7,10</sup>, provavelmente devido ao aprimoramento do tratamento dos episódios. O principal fator prognóstico em relação à letalidade nas complicações agudas do DM é a idade <sup>6,8,15,22</sup>. Ela mostrou-se um preditor independente da mortalidade (diretamente proporcional) quando controlada por outros fatores na análise multivariada em alguns estudos <sup>3,4</sup>. O grau de osmolalidade sérica <sup>4,6</sup> e a gravidade das doenças concomitantes <sup>3,6,8</sup> também estão associados à mortalidade; contudo, o grau de acidose, não <sup>4,22</sup>.

Analisando separadamente por emergência hiperglicêmica, encontra-se uma letalidade geral de 1 a 4% na CAD e de 15 a 17% na SHH <sup>4,8,9</sup>. Entretanto, a idade média de ocorrência dos episódios é de  $33 \pm 1,2$  anos na CAD e de  $69 \pm 1,7$  anos na SHH ( $p < 0,01$ ) <sup>4</sup>, pois a SHH ocorre apenas em idade mais avançada <sup>4</sup>, enquanto a incidência de CAD é maior na infância e adolescência, diminui após esse período <sup>21</sup> e apresenta um novo pico na velhice <sup>13,22</sup>. Por isso, quando se estratifica a letalidade de cada emergência hiperglicêmica por faixa etária, percebe-se que aquela é semelhante nas 2 síndromes: na CAD, é de 8% entre 60 e 69 anos, 27% entre 70 e 79 anos e 33% após os 79 anos; na SHH é de 10% antes dos 75 anos, 19% entre 75 e 84 anos e 35% após os 84 anos de idade <sup>11,15</sup>.

Não foram encontrados estudos descrevendo a letalidade geral da hipoglicemia, até porque, dependendo do critério diagnóstico utilizado, pode ser um evento assintomático. Entretanto, mesmo a letalidade de hipoglicemia grave, que requer hospitalização, é desconhecida

<sup>19</sup>. Há descrição da letalidade da hipoglicemia induzida por álcool, que pode chegar a 10% em adultos <sup>19</sup>.

## **Mortalidade**

Complicações agudas do DM são a causa mais freqüente de óbito em diabéticos antes dos 20 anos de idade <sup>25-32</sup> e, provavelmente, a maior causa de anos de vida perdidos prematuramente em pacientes com DM tipo 1 em todos os países <sup>33</sup>. Apesar de o coeficiente de mortalidade por complicações agudas aumentar com a idade <sup>26,34,35</sup>, assim como a letalidade, como descrito acima, a razão de mortalidade proporcional desta causa em diabéticos diminui, como esperado, cedendo espaço às complicações crônicas (especialmente doença cardiovascular e cerebrovascular) e neoplasias <sup>25,26,36,37</sup>.

### **Coefficiente de mortalidade com base na população geral**

É de interesse epidemiológico a determinação de um coeficiente em cujo denominador conste a população sob risco de adoecer <sup>38</sup>, pois o que se quer descrever é a quantidade de desfechos que ocorrem entre os indivíduos suscetíveis a sofrê-los. Entretanto, como a prevalência de DM não é conhecida com suficiente precisão, muitos autores preferem calcular as taxas de mortalidade por complicações agudas do DM na população geral, ao invés de na população diabética.

Apenas um estudo apresentou diretamente o coeficiente de mortalidade por complicações agudas do DM por habitante incluindo todas as faixas etárias em nível nacional.

Foi um estudo norte-americano, que analisou todas as declarações de óbito (DOs) em cuja causa básica constasse o código da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 8ª Revisão (CID-8) correspondente a “diabete com menção de acidose ou coma” nos anos de 1970 a 1978. Encontrou uma taxa de mortalidade ajustada de 1,3 óbito por 100.000 habitantes por ano, com decréscimo significativo de 1,4 para 0,9 por 100.000 no período. Foi significativamente maior em não brancos do que em brancos (3,4 vs. 1,1/100.000) e em mulheres do que em homens (1,4 vs. 1,1/100.000 hab, respectivamente). A média dos coeficientes de mortalidade mostrou um aumento linear significativo com a idade, de 0,1 óbito por 100.000 pessoas por ano entre zero e 14 anos para 16,2 por 100.000 em indivíduos com 85 anos ou mais <sup>34</sup>.

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) disponibiliza os coeficientes de mortalidade por CAD nos EUA de 1980 a 2001 em seu endereço eletrônico. Utilizando os dados da Divisão de Estatísticas Vitais e do censo, considerando óbito por CAD todo aquele em cuja DO constasse, na causa básica, um dos códigos da CID-10 de E10 a E14, referentes a DM, seguido da subdivisão “1”, acidose diabética ou cetoacidose diabética sem menção de coma (excluindo, portanto, a subdivisão “0”, que inclui “coma diabético com ou sem cetoacidose”), obteve uma taxa de mortalidade por CAD em 2001 de 0,7 óbito por 100.000 habitantes <sup>39</sup>.

Alguns estudos, envolvendo estados ou cidades, apresentaram coeficientes de mortalidade em diabéticos com base na população geral e forneceram dados que permitem o cálculo das taxas de mortalidade por complicações agudas do DM por habitante. Um deles foi no estado de Washington, de 1968 a 1979, também a partir de DOs em que DM constasse como causa básica ou associada de morte, porém incluiu apenas óbitos em indivíduos menores de 45 anos de idade. O coeficiente de mortalidade por complicações agudas do DM foi de 0,39 por 100.000 habitantes menores de 45 anos no período <sup>25</sup>. Outra análise de todas as DOs contendo

DM como causa do óbito, desta vez em menores de 20 anos, na Inglaterra, País de Gales e Escócia, entre 1990 e 1996, encontrou uma taxa de mortalidade por complicações agudas do DM de 0,085 por 100.000 habitantes com menos de 20 anos no período <sup>30</sup>. A grande diferença entre os coeficientes descritos pelos 3 estudos acima deve-se, provavelmente, muito mais à faixa etária incluída em cada um deles do que à região ou período de tempo analisados.

Os outros dois estudos que permitiram esse cálculo são brasileiros e avaliaram as DOs com menção de DM incluindo todas as idades. Um deles foi em Recife, em 1987, e obteve uma taxa de mortalidade por complicações agudas de 3,27/100.000 habitantes <sup>40</sup>; o outro, no estado de São Paulo, encontrou uma taxa de mortalidade de aproximadamente 2,55/100.000 habitantes em 1992 <sup>41</sup>. Entretanto, esses resultados podem não ser diretamente comparáveis. Na CID, utilizada em ambos estudos, diabetes *mellitus* apresenta algumas subcategorias, indicando complicações ou manifestações do DM, assim como uma subcategoria para “diabetes *mellitus* sem menção de complicações”. DM foi a causa básica de morte em 38% dos casos nos 2 estudos; contudo, entre os óbitos desta categoria (DM), 73% foram atribuídos a “DM sem menção de complicações” no estado de São Paulo, contra apenas 21% em Recife. Como ponderado pelos autores do estudo paulista, “obviamente, apenas a presença do diabetes não seria motivo para justificar o óbito” <sup>41</sup>. Sendo assim, pelo menos grande parte dos óbitos atribuídos a esta subcategoria estariam erroneamente classificados, correspondendo, na realidade, a óbitos decorrentes de alguma complicação não mencionada do DM – inclusive complicações agudas – podendo, portanto, contribuir para a diferença entre os coeficientes encontrados pelos 2 estudos.

## **Coefficiente de mortalidade com base na população diabética**

Alguns estudos forneceram o coeficiente de mortalidade por complicações agudas com base na população de diabéticos. Os 2 estudos realizados nos EUA e o estudo britânico mencionados acima encontraram uma taxa de mortalidade estimada por complicações agudas de 74,3 a 36,4 por 100.000 diabéticos no primeiro e último anos do estudo, respectivamente (EUA, 1970 a 1978) <sup>34</sup>, 82,9 por 100.000 diabéticos com menos de 45 anos (Estado de Washington, 1968 a 1979) <sup>25</sup> e 48,5 por 100.000 diabéticos menores de 20 anos (Inglaterra, País de Gales e Escócia, 1990 a 1996) <sup>30</sup>. Na página eletrônica do CDC, consta um coeficiente de mortalidade por CAD ajustado por idade de 20,7 óbitos por 100.000 diabéticos em 2001 <sup>39</sup>.

Um estudo de metodologia similar ao do estado de Washington analisou todas as DOs com menção de DM nos menores de 45 anos em 6 estados dos EUA, entre 1984 e 1985, e encontrou uma taxa de mortalidade média por complicações agudas de 71,6 óbitos por 100.000 diabéticos menores de 45 anos <sup>37</sup>. Uma coorte britânica, que recrutou 23.752 pacientes com DM tratados com insulina, diagnosticados antes dos 30 anos (estimam que 94% tinham DM tipo 1) e com menos de 85 anos na seleção, entre 1972 e 1993, e seguiu-os até 1997 <sup>26,42</sup>, apresentou taxas de mortalidade por complicações agudas do DM estratificadas por idade e sexo, variando de 35,8/100.000 pessoas/ano em homens de 1 a 9 anos a 234,1/100.000 pessoas/ano em mulheres de 50 a 59 anos. Entretanto, o número de óbitos foi muito pequeno em cada estrato, produzindo taxas instáveis. O grupo DERI (Diabetes Epidemiology Research International) seguiu coortes de diabéticos em uso de insulina, com diagnóstico antes dos 18 anos, em quatro locais diferentes (Japão, Israel, Finlândia e condado de Allegheny, na Pensilvânia), totalizando 8212 pacientes, selecionados entre 1965 e 1979, até 1985. Os coeficientes de mortalidade por complicações agudas por 100.000 pessoas/ano (com seus intervalos de confiança – IC – de 95%) foram: 231,6

(IC 95% 141,5-356,7) no Japão, 72,1 (26,4-157,1) em Allegheny, 44,65 (5,4-161,2) em Israel e 39,4 (23,0-63,0) na Finlândia <sup>33</sup>.

Os demais estudos que forneceram coeficiente de mortalidade por complicações agudas por população de diabéticos foram, na maioria, estudos de coorte com poucos desfechos (6 a 13 óbitos por coorte), produzindo estimativas imprecisas. No Japão, 2 coortes de pacientes com o então denominado IDDM, menores de 18 anos, uma de 1965 a 1970 e outra de 1975 a 1980, encontraram taxas de mortalidade por complicações agudas de 421 (IC 95% 216-738) por 100.000 pessoas/ano e 83 (IC 95% 30-181) por 100.000 pessoas/ano, respectivamente <sup>29</sup>. Uma coorte em Leicestershire, Reino Unido, obteve taxa de mortalidade por complicações agudas de 640/100.000 pessoas/ano na década de 1940, nenhum óbito na década de 1950, 70/100.000 na década de 1960 e 60/100.000 pessoas/ano na década de 1980 <sup>43</sup>.

### **Razão de Mortalidade Proporcional**

A maioria dos estudos que fornecem informação sobre mortalidade por complicações agudas do DM apresenta-a como razão de mortalidade proporcional (RMP) de óbitos por complicações agudas sobre a totalidade das mortes em diabéticos. São, na maior parte, estudos de coorte, em diabéticos tipo 1 e em países desenvolvidos.

No Reino Unido, 4 grandes coortes informaram a RMP por complicações agudas em diabéticos. A maior coorte britânica, de base populacional, com 23.752 pacientes com diabetes tratado com insulina diagnosticados antes dos 30 anos e com menos de 85 anos na seleção, recrutados entre 1972 e 1993 e seguidos até 1997, mencionada acima, encontrou 170 mortes por complicações agudas entre as 949 mortes totais (17,9%), sendo essa proporção de mais de 50% na primeira década de vida, mais de 40% na segunda e cerca de 25% na terceira, caindo para

cerca de 4% na quinta década de vida <sup>26,42</sup>. A segunda maior coorte britânica que avaliou RMP por complicações agudas recrutou 5783 diabéticos membros (novos e antigos) da Associação Britânica de Diabetes com menos de 85 anos, entre 1966 e 1970, e seguiu-os até 1992. Complicações agudas foram a causa de 19,5% dos óbitos abaixo dos 40 anos e 1,8% dos óbitos em indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos <sup>36</sup>. Em uma coorte de 1854 diabéticos insulino-dependentes diagnosticados antes dos 17 anos na região de Yorkshire entre 1978 e 1993 e seguidos até 1995, 42,3% das mortes foram por complicações agudas <sup>31</sup>. A coorte de Leicestershire, que recrutou 845 pacientes que desenvolveram IDDM antes dos 17 anos entre 1940 e 1989, concluiu, em 1991, que 20,5% dos óbitos foram causados por complicações agudas do DM <sup>43</sup>. Além dessas coortes, a avaliação de DOs com menção de DM em menores de 20 anos na Inglaterra, País de Gales e Escócia, de 1990 a 1996, encontrou em 62,9% destas DOs complicações agudas do DM como causa da morte <sup>30</sup>.

Três estudos norte-americanos avaliaram a mortalidade proporcional por esta causa em diabéticos. A análise das DOs com menção de DM como causa de morte no estado de Washington entre 1968 e 1979 concluiu que 20,2% dos óbitos haviam resultado de complicações agudas em indivíduos com menos de 45 anos de idade, proporção que chegou a 50,6% quando considerados apenas os menores de 25 anos <sup>25</sup>. O estudo de metodologia similar, em 6 estados norte-americanos, entre 1984 e 1985, encontrou resultados semelhantes: 21,9% dos óbitos em diabéticos menores de 45 anos e 50,0% em menores de 25 anos decorreram de complicações agudas do DM <sup>37</sup>, embora, neste estudo, infecção tenha sido incluída como complicação aguda. Uma coorte de Pittsburg, que seguiu 1966 pacientes com IDDM por 12,9 anos (média de idade no final de 20,2 anos) entre 1950 e 1981, concluiu que 18% das mortes resultaram de complicações agudas, e que a maioria dos óbitos antes dos 20 anos foi por este motivo, no momento do diagnóstico ou dentro de 6 meses após este <sup>32,44</sup>.

As coortes japonesas de pacientes com IDDM menores de 18 anos de 1965 a 1970 e 1975 a 1980 relataram mortalidade proporcional por complicações agudas de 54,6% e 42,9%, respectivamente <sup>29</sup>. O estudo DERI, também coorte de dependentes de insulina com menos de 18 anos, de 1965 a 1979, obteve RMP por complicações agudas de 42% no Japão, 33% em Israel, 30% em Allegheny (EUA) e 23% na Finlândia <sup>33</sup>.

Uma coorte sueca que seguiu 4919 diabéticos de zero a 14 anos, de 1977 a 1990, encontrou uma mortalidade por complicações agudas de 48,5%, com uma alta proporção de mortes por hipoglicemia (27,3%) <sup>27</sup>. Na Áustria, uma coorte de diabéticos com menos de 15 anos de idade, entre 1979 e 1990, com 1185 pacientes, obteve uma proporção de 50,0% de óbitos por complicações agudas do DM <sup>28</sup>. Um estudo comparativo de coortes de pacientes com DM tipo 1 da Estônia, Lituânia e Finlândia, com média de 8,5 a 9,6 anos no diagnóstico, seguidos por 5,8 a 7,7 anos, entre as décadas de 1980 e 1990, encontrou uma RMP por complicações agudas de 50%, 44% e 22%, respectivamente. <sup>45</sup>.

Os 2 estudos brasileiros também forneceram dados sobre a RMP por complicações agudas do DM. Em Recife, em 1987, 8,7% dos óbitos em diabéticos ocorreram por este motivo (5,1% por CAD e 3,7% por coma). Antes dos 50 anos, essa proporção foi de 15,4%, caindo para 8,2% nos indivíduos com 50 anos ou mais <sup>40</sup>. No estado de São Paulo, em 1992, complicações agudas do DM foram responsáveis por 5,7% dos óbitos em diabéticos (CAD 2,7%, coma 3,0%) <sup>41</sup>. Cabe ressaltar o grande percentual de óbitos codificados como “diabetes *mellitus* sem menção de complicações” em São Paulo, que, como já descrito, pode ter contribuído para a diferença observada na mortalidade por essa causa entre as duas localidades.

Não há informações de boa qualidade sobre a mortalidade por complicações agudas do DM em âmbito nacional para países em desenvolvimento <sup>45</sup>. O melhor estudo talvez seja o da Tanzânia, na África sub-saariana, que implantou 3 áreas de vigilância no país entre junho de

1992 e maio de 1995, onde informações sobre todas as mortes de maiores de 15 anos foram prospectivamente coletadas. Ocorreram 110 óbitos em diabéticos neste período, 34,8% por coma diabético, 27,2% por doença cardiovascular ou renal e 23,8% por infecção, mas a causa da morte foi avaliada por autópsia verbal validada <sup>46</sup>. Uma coorte de base hospitalar de Taipei, Taiwan, seguiu 766 pacientes com NIDDM, com idade média na seleção de  $64,2 \pm 0,4$  anos, de 1989 a 1994 (seguimento médio de 3,5 anos) e encontrou 13,0% de mortalidade por complicações agudas <sup>35</sup>. Uma série de casos retrospectiva de um hospital terciário do vale da Kashemira, na Índia, de 1987 a 1996, com pacientes diabéticos com idade média de 51,5 anos, relatou que 16,7% dos óbitos foram causados por complicações agudas (7,81% hipoglicemia, 6,69% CAD e 2,23% SHH) <sup>47</sup>. Uma série de casos hospitalar, da Nigéria, analisando internações por 6 anos consecutivos, concluiu que a causa mais comum de morte em diabéticos no período foi CAD (32%). Destacam o grande número de óbitos em pacientes sem diagnóstico prévio, a ausência de insulina no hospital e a demora nos resultados dos exames laboratoriais <sup>48</sup>.

As demais referências originais encontradas mencionando RMP por complicações agudas do DM correspondem a coortes com pouquíssimos óbitos por complicações agudas (Israel, Sudão, Suécia e Noruega) ou séries hospitalares (África, Espanha, Jordânia, Reino Unido e Japão).

### **Comparação entre os dados de mortalidade**

Apesar de haver vários estudos que fornecem dados sobre mortalidade por complicações agudas do DM, como os descritos acima, há dificuldade na comparação dos resultados. Isso ocorre por diferenças metodológicas entre os estudos, que impedem uma

comparação direta. Essas diferenças ocorrem no delineamento, critérios de inclusão (faixa etária, tipo de DM, tipo de complicações agudas), potenciais vieses, área geográfica, período de tempo, tempo de seguimento (nos estudos de coorte) e método de apresentação dos resultados <sup>45</sup>. Por este motivo, a comparação da mortalidade por essa causa entre diferentes locais ou períodos de tempo deve ser realizada preferencialmente dentro de um mesmo estudo.

### **Comparação geográfica**

A dificuldade no estabelecimento do número preciso de diabéticos em nível populacional, que leva ao uso freqüente da população geral como denominador do coeficiente de mortalidade por complicações agudas, como anteriormente exposto, exige atenção na comparação de dados de mortalidade por esta causa entre localidades diferentes. A maioria dos estudos que avaliam esse desfecho é realizada em pacientes com DM tipo 1, agravo cuja ocorrência apresenta variação internacional de até 30 vezes <sup>49</sup>, o que pode causar uma distorção drástica dos resultados em uma comparação de taxas de mortalidade, mesmo se padronizadas por idade. Obviamente, este problema não ocorre ao serem comparados coeficientes de mortalidade com base na população diabética ou coortes de diabéticos.

Há pouquíssimos estudos envolvendo mais de um país comparando diretamente a mortalidade por complicações agudas do DM <sup>49</sup>. O estudo do grupo DERI, que seguiu coortes de diabéticos em uso de insulina e com diagnóstico antes dos 18 anos de idade em 4 países diferentes, anteriormente descrito, encontrou diferença estatisticamente significativa da taxa de mortalidade por complicações agudas do DM apenas entre o Japão, com 231,6 (IC 95% 141,5-356,7) óbitos por 100.000 pessoas/ano, e a Finlândia, com 39,4 (IC 95% 23,0-63,0) óbitos por 100.000 pessoas/ano. Cabe ressaltar que o pequeno número de óbitos pela causa em questão,

refletido no amplo intervalo de confiança, resultou em um poder não muito grande para detectar diferenças na mortalidade entre os países envolvidos. Os autores ponderam que o excesso de mortes por complicações agudas no Japão pode ter resultado da inexperience no cuidado da então denominada IDDM, porque DM de início precoce é uma condição rara no Japão <sup>33</sup>.

Outro estudo utilizou dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) para calcular as taxas de mortalidade por DM para menores de 25 anos de 24 países. Os dados de incidência foram obtidos através do projeto DiaMond <sup>50</sup>, e os de mortalidade, a partir das DOs de cada país. Os resultados das coortes do grupo DERI <sup>33</sup> foram utilizados para corrigir as diferenças na qualidade de preenchimento das DOs. Todos os países incluídos eram desenvolvidos ou do Leste Europeu. A frequência de menção de DM nas DOs no estudo DERI foi bastante semelhante entre os países, cerca de 60% (exceto em Israel, onde ocorreram apenas 6 óbitos), o que facilitou a comparação. O coeficiente de mortalidade entre os 24 países, ajustado pela incidência local de IDDM, nos anos de 1989 ou 1990, teve uma variação de mais de 10 vezes. Os locais com maiores taxas de mortalidade ajustadas foram Japão, Leste Europeu e Rússia; taxas médias ocorreram nos EUA, Portugal e Polônia; e as menores taxas, no Centro e Norte da Europa e no Canadá. Apesar de o estudo ter incluído a mortalidade por todas as causas em diabéticos, os autores sugerem que os dados refletem, na prática, a mortalidade por complicações agudas, pois, quando esta era a causa de óbito no estudo DERI, 80% dos médicos registravam DM na DO, contra, por exemplo, 29% dos casos de morte traumática. Isso, aliado à grande proporção das complicações agudas entre as causas de óbito nos países incluídos no estudo DERI, faz com que esta causa seja a principal determinante dos coeficientes de mortalidade no estudo que comparou 24 países. Em uma análise bivariada, houve relação inversa entre taxa de incidência de IDDM e taxa de mortalidade ajustada por esta incidência entre os países, o que, segundo os autores deste

estudo e do estudo DERI <sup>33</sup>, pode refletir a experiência dos médicos em tratar crianças diabéticas <sup>49</sup>.

As coortes de pacientes com DM tipo 1 da Estônia, Lituânia e Finlândia, descritas acima, foram planejadas e seguidas com a mesma metodologia, entre as décadas de 1980 e 1990. A sobrevida da coorte finlandesa foi superior, com significância estatística, às coortes da Estônia e Lituânia. A RMP por complicações agudas também foi significativamente menor na Finlândia: 22%, contra 50% na Estônia e 44% na Lituânia <sup>45</sup>.

Não foram encontrados estudos comparativos sobre mortalidade por complicações agudas do DM que incluíssem países em desenvolvimento, fato corroborado por outros autores <sup>33,45,49</sup>. Os estudos disponíveis nestes países não fornecem dados suficientes para comparação com outros países, por não apresentarem dados sobre complicações agudas <sup>51-53</sup>, consistirem em dados de base hospitalar ou sem representatividade nacional <sup>7,35,40,41,47,48</sup> ou não terem sido objetivamente coletados <sup>46</sup>.

### **Comparação temporal**

A mortalidade por complicações agudas do DM sofreu importantes modificações epidemiológicas no último século. Dados da Clínica Joslin sobre o acompanhamento de cerca de 50.000 diabéticos residentes em um raio de 50 milhas de Boston ilustram bem esta mudança na primeira metade do século passado <sup>54</sup>. No período de 1897 a 1914, ao contrário do que ocorre hoje, como já descrito, a mortalidade em diabéticos de 10 anos de idade era quase 10 vezes superior à de diabéticos com 60 anos. Neste período, a mortalidade anual de crianças diabéticas de 10 anos era de 824 por 1000 crianças diabéticas da mesma idade, quase que invariavelmente

por CAD, e poucas sobreviviam por mais de um a dois anos após o diagnóstico. A instituição de uma dieta rígida, por Frederick Allen, fez a mortalidade em crianças desta idade cair em pouco mais da metade, para 386 por 1000, no período de 1914 a 1922 <sup>54</sup>.

O uso terapêutico da insulina, iniciado em 1922, foi o grande marco histórico no tratamento de pacientes com DM tipo 1 <sup>21,23,27,29,31,36,45</sup>. No período de 1922 a 1926, a mesma Clínica verificou queda na mortalidade anual de crianças de 10 anos para 61 óbitos por 1000 diabéticos desta idade.

É interessante observar que, entre os períodos de 1897 a 1914 e 1939 a 1947, enquanto a taxa de mortalidade entre diabéticos de 10 anos de idade diminuiu de 824,0 para 3,3 óbitos por 1000 diabéticos por ano, a taxa de mortalidade entre diabéticos de 60 anos de idade teve um declínio de apenas 88,8 para 51,6 óbitos por 1000 diabéticos da mesma idade por ano <sup>54</sup>. Isso se deve às diferenças fisiopatológicas entre a DM tipo 1 e tipo 2. Como, na DM tipo 1, há destruição das células  $\beta$  pancreáticas, com subsequente ausência de produção de insulina, e os pacientes que não recebem este hormônio tendem a evoluir para cetoacidose e morte, o impacto da administração de insulina é muito grande. Já na DM tipo 2, em que a alteração inicial parece ser a resistência periférica à insulina e a maioria dos óbitos ocorre por complicações crônicas do DM, seria mesmo esperado que a introdução do uso da insulina não tivesse um impacto tão grande na mortalidade.

Além da introdução da insulina, a incorporação de novas tecnologias e outras descobertas, como a terapia antimicrobiana, contribuíram para o aumento da sobrevida em diabéticos na primeira metade do século 20 <sup>54</sup>. Na segunda metade daquele século, foram realizados vários estudos sobre o assunto, porém poucos obtiveram desfechos suficientes para permitir uma análise da tendência de mortalidade por complicações agudas representativa de todo o período <sup>29</sup>. Embora tenha sido relatada tendência decrescente da mortalidade em diabéticos

nesta segunda metade do século quando analisadas várias décadas em conjunto <sup>44</sup>, os resultados foram controversos quando avaliados menores períodos de tempo.

O estudo que analisou todas as DOs dos EUA cuja causa de óbito fosse “diabete com menção de acidose ou coma”, de 1970 a 1978, encontrou um declínio estatisticamente significativo das taxas de mortalidade ajustadas para a idade de 1,4 para 0,9 óbitos por 100.000 habitantes no período <sup>34</sup>. Dados da página eletrônica do CDC mostram uma redução de 22% no coeficiente de mortalidade por CAD de 1980 a 2001 (de 0,9 para 0,7 óbitos por 100.000 habitantes), constatando haver redução na mortalidade em todos os grupos etários, inclusive antes dos 45 anos, analisando-os com base na população diabética <sup>39</sup>. O estudo japonês que seguiu 2 coortes de pacientes com IDDM com menos de 18 anos, uma de 1965 a 1970 e outra de 1975 a 1980, concluiu que “houve grande declínio da mortalidade por complicações agudas entre as 2 coortes”, de 421 (IC 95% 216-738) por 100.000 para 83 (IC 95% 30-181) óbitos por 100.000 pessoas/ano <sup>29</sup>. Uma revisão não publicada de DOs de residentes do estado de Washington, citada por Holman et al. <sup>34</sup>, mostrou um declínio de 26% entre 1975 e 1979 na mortalidade de diabéticos com menção de acidose ou coma. Uma análise dos registros de autópsias da Sociedade Japonesa de Patologia, de 1958 a 1985, também concluiu que houve uma redução na RMP por coma diabético <sup>55</sup>.

Uma revisão de todos os registros hospitalares relacionados a DM de 1985 a 1994 no México encontrou declínio da letalidade por coma diabético, de pouco mais de 50% no primeiro ano de observação para cerca de 36% no final do período, e uma redução de mais de 50% na letalidade por CAD ao longo do período <sup>7</sup>. No condado de Frederiksborg, Dinamarca, também foi observada redução na letalidade entre os períodos de 1943-1963 e 1960-1979 <sup>10</sup>.

Entretanto, alguns estudos não encontraram variação na mortalidade. A Comissão Nacional de Diabetes dos EUA concluiu que a taxa de mortalidade específica por causa em

diabéticos permaneceu estável no país entre 1968 e 1973 e que a RMP por acidose ou coma manteve-se em cerca de 10% durante este período (citado por Holman e cols.)<sup>34</sup>. Na análise de DOs de menores de 45 anos no estado de Washington entre 1968 e 1979, os autores concluíram que “a ausência de uma tendência claramente decrescente na mortalidade durante o período de 12 anos do estudo sugere que a melhora na atenção médica durante esse tempo não afetou a taxa de mortalidade (em diabéticos) ou a proporção de óbitos por complicações agudas (CAD, hipoglicemia)”<sup>25</sup>. Na coorte de Leicestershire, já descrita, que seguiu todas as crianças com diagnóstico de IDDM antes dos 17 anos de idade no condado entre 1940 e 1991, apesar de ter havido uma redução da taxa de mortalidade por complicações agudas da década de 1940 para a de 1950, não houve mudança nesta taxa nas últimas 4 décadas do estudo<sup>43</sup>.

### **Comparação entre os sexos**

Assim como para os outros dados, poucos artigos apresentam comparação da mortalidade por complicações agudas do DM entre os sexos. A revisão norte-americana de DOs com “diabetes com acidose ou coma”, entre 1970 e 1978, encontrou maior taxa de mortalidade em mulheres do que em homens no período (1,4 vs. 1,1 óbitos por 100.000 habitantes, respectivamente). Observaram que a razão de óbitos de mulheres sobre homens por essa causa foi inferior a 1 apenas na faixa etária de 15 a 44 anos<sup>34</sup>. Um estudo apresentado no 38º Encontro Anual da American Diabetes Association (ADA) também concluiu que a mortalidade por acidose ou coma nos EUA de 1968 a 1972 foi maior em mulheres do que em homens (citado por Holman *et al.*)<sup>34</sup>. À mesma conclusão chegou a revisão das DOs de menores de 45 anos no estado de Washington, de 1968 a 1979, que encontrou uma taxa de mortalidade por complicações agudas

de 84 óbitos por 100.000 diabéticos homens e de 126 por 100.000 diabéticas mulheres ( $p < 0,05$ )

25.

Avaliando a mortalidade por todas as causas, a coorte de diabéticos tratados com insulina e com diagnóstico antes dos 30 de idade do Reino Unido, de 1972 a 1993, ressaltou que esta foi “muito maior em homens do que em mulheres” apenas na faixa adulta jovem, agrupada entre 20 e 49 anos<sup>26</sup>. Resultados semelhantes foram encontrados na revisão de DOs com menção de DM do estado de São Paulo de 1992: a taxa de mortalidade geral em diabéticos menores de 40 anos foi de 0,9 óbitos por 100.000 habitantes nas mulheres e de 1,2 por 100.000 em homens, enquanto, em diabéticos com idade igual ou superior a 40 anos, foi de 72,4 por 100.000 habitantes nas mulheres e 50,4 por 100.000 nos homens. A explicação destes autores para a maior mortalidade nas mulheres em relação aos homens na faixa etária mais velha foi que “este fato pode refletir a maior frequência do conhecimento do diagnóstico da doença entre as mulheres, conforme foi evidenciado por estudo recente, realizado em várias capitais brasileiras, o que favoreceria a menção do diabetes na declaração de óbito”<sup>41</sup>.

Entretanto, outros estudos, como o da avaliação de DOs com menção de DM em menores de 45 anos em 6 estados norte-americanos em 1984 e 1985<sup>37</sup>, a coorte sueca de diabéticos tipo 1 de menores de 15 anos seguidos de 1977 a 1990<sup>27</sup> e a coorte de base hospitalar de Taipei, Taiwan, de 1989 a 1994<sup>35</sup>, não encontraram diferença na mortalidade por complicações agudas entre os sexos. Cabe ressaltar que os dois primeiros incluíram apenas as faixas etárias mais jovens. Na coorte de diabéticos tipo 1 menores de 17 anos de Yorkshire, de 1978 a 1993, 21 das 26 mortes ocorridas no período foram em homens, e a única categoria com predomínio de óbitos feminino foi a da hipoglicemia<sup>31</sup>. No estudo que implantou 3 áreas de vigilância de óbitos de maiores de 15 anos na Tanzânia entre 1992 e 1995, também houve predomínio dos óbitos por todas as causas em diabéticos nos homens. Estes autores argumentam

que isso já seria esperado, pois a taxa de mortalidade geral costuma ser maior em homens e, em um estudo prévio na área rural da Tanzânia, foi encontrada maior prevalência de DM não insulino-dependente nos homens <sup>46</sup>. Contudo, deve-se atentar que os 4 últimos estudos citados obtiveram consideravelmente menos desfechos que os demais.

## **Prevenção**

Aproximadamente dois terços dos episódios de complicações agudas do DM são desencadeados por eventos potencialmente evitáveis, como infecção, tratamento inadequado do DM ou má adesão ao tratamento. <sup>8,12,15,22</sup>. Como anteriormente mencionado, apenas 3-6% dos episódios de CAD decorrem de doença cardiovascular aguda e 10% de outras afecções clínicas <sup>8</sup>, condições cuja prevenção é mais complexa.

Um estudo envolvendo a população do Centro Médico da Universidade do Sul da Califórnia, de Los Angeles, conseguiu, a partir da implantação de um serviço de orientação e de agendamento de consultas para diabéticos, reduzir o número de casos de coma diabético de 300, em 1968, para menos de 100, em 1969, enquanto a população adscrita de diabéticos aumentou de 4000 para 6000 indivíduos no período <sup>56</sup>. Outro estudo, com uma população de base hospitalar em Soueto, África do Sul, avaliou o impacto da implantação de um programa de melhoria da atenção ao DM. Este programa envolveu a otimização dos regimes de insulina, monitoramento domiciliar da glicose capilar, educação dos pacientes e concentração dos recursos em jovens com IDDM. Após 5 anos de implantação do programa, em 1986, houve uma redução da mortalidade por emergência hiperglicêmica de 25% para 10% nos pacientes internados por este motivo ( $p < 0,05$ ), assim como uma redução da hemoglobina glicosilada média de  $11,8 \pm 2,4\%$  para  $10,5 \pm$

2,3% ( $p < 0,05$ ). Os autores observam que essa melhora foi alcançada com medidas relativamente simples e baratas, que podem ser aplicadas em países em desenvolvimento<sup>57</sup>.

O desenvolvimento de CAD em pessoas sem diagnóstico prévio de DM não costuma ser incluído entre as “causas evitáveis” de complicações agudas porque, apesar de ser um evento evitável, sua prevenção é bem mais complicada e onerosa do que a prevenção destes eventos em diabéticos já diagnosticados. Entretanto, um estudo italiano avaliou o impacto de uma campanha para reduzir a incidência de CAD em crianças e adolescentes de 6 a 14 anos sem diagnóstico prévio de DM de 1991 a 1997, na província de Parma, onde 78% dos diagnósticos de DM entre 6 e 14 anos ocorriam em episódios de CAD. A campanha consistiu no fornecimento de informações sobre CAD a professores, alunos e pais nas escolas, colocação de cartazes nas escolas e consultórios pediátricos, fornecimento de diretrizes de diagnóstico de DM e medidores de glicemia e glicosúria para pediatras, solicitação de encaminhamento de crianças com manifestações de DM para o Departamento de Pediatria da Universidade de Parma e disponibilização de um número de telefone gratuito de contato com a Unidade de Diabetes para professores, pais e pediatras. Os resultados foram comparados com dados de 2 províncias vizinhas, Piacenza e Reggio Emilia, onde não foi implementada a campanha. Durante o estudo, houve 12,5% de ocorrência de CAD em indivíduos sem diagnóstico prévio de DM (nenhum deles após 1992) vs. 83% ( $p = 0,0001$ ) em Parma e nas outras duas províncias, respectivamente. A duração dos sintomas foi de  $5 \pm 6$  vs.  $28 \pm 10$  dias ( $p < 0,0001$ ), e a hospitalização para o tratamento da DM e ensino do auto-cuidado com a doença foi de  $5,4 \pm 1,2$  vs.  $13,3 \pm 2,4$  dias ( $p = 0,002$ ) em Parma e nas duas outras províncias, respectivamente. O custo total da campanha no período foi de US\$ 23.470, e o custo ao Sistema Nacional de Cuidado com Saúde para o tratamento e educação dos pacientes internados foi de US\$ 196.457 e 53.356 para os pacientes com e sem CAD, respectivamente<sup>58</sup>.

Esses dados demonstram, na prática, que é possível reduzir drasticamente a internação por complicações agudas do DM através da reorganização da atenção à saúde da população diabética. Apesar de não terem sido encontrados estudos deste tipo avaliando diretamente a vulnerabilidade da mortalidade por esta causa, autores que estudam o assunto afirmam que sua prevenção é possível <sup>25,27,33,34,45</sup>.

### **Mortalidade por complicações agudas como indicador de atenção à saúde da população diabética**

O Ministério da Saúde do Brasil deseja estabelecer indicadores para avaliar o atendimento e monitorizar as ações em saúde prestadas à população diabética. A mortalidade precoce por complicações agudas do DM apresenta algumas características que favorecem seu uso para essa finalidade.

Como anteriormente mencionado, uma parcela significativa dos óbitos por complicações agudas do DM pode ser evitada, e a RMP por essa causa diminui com a idade, cedendo espaço principalmente às complicações crônicas. Dicotomizando a idade nas faixas etárias inferior a 40 anos e igual ou superior a 40 anos, evidencia-se sua associação com a proporção de óbitos por complicações agudas: enquanto, no primeiro grupo, 19,5% das mortes em diabéticos decorrem de complicações agudas, no segundo, apenas 1,8% dos óbitos são por este motivo <sup>36</sup>. Na faixa etária inferior a 40 ou 45 anos de idade, a proporção de mortes por complicações agudas desencadeadas por eventos evitáveis é maior <sup>13,14</sup>, e o óbito nesta faixa etária representa muitos anos potenciais de vida perdidos.

Uma evidência importante para o uso da mortalidade por complicações agudas do DM como indicador de saúde é sua correlação com indicadores já validados, como mortalidade infantil e expectativa de vida <sup>59</sup>. O estudo que utilizou dados da OMS para calcular taxas de mortalidade por DM (em sua grande maioria por complicações agudas) para menores de 25 anos em 24 países realizou análises bivariadas entre a taxa de mortalidade ajustada pela incidência de IDDM de cada país e seus respectivos produto interno bruto (PIB) *per capita*, expectativa de vida ao nascer e mortalidade infantil. O coeficiente de mortalidade ajustado apresentou correlação direta com a mortalidade infantil ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,01$ ) e inversa com a expectativa de vida ao nascer ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,01$ ), sugerindo que a mortalidade por DM em menores de 25 anos, especialmente por complicações agudas, possa ser indicativa da qualidade de saúde populacional e, pelo menos em parte, estar relacionada à qualidade da prestação de serviços de saúde em geral e para diabéticos <sup>49</sup>. Uma análise de dados hospitalares de Massachusetts e Maryland de 1987 também correlacionou a qualidade prestação de serviço de saúde com complicações agudas do DM, concluindo que diabéticos sem seguro de saúde ou somente com o Medicaid tiveram taxas de hospitalização por CAD e coma diabético mais de 2 vezes superiores às de diabéticos com seguro privado de saúde <sup>60</sup>.

Levando em conta estas questões, entre as décadas de 1960 e 1980, o CDC definiu a mortalidade em diabéticos com menos de 45 anos como um evento sentinela (doença, disfunção ou morte prematura desnecessária <sup>61</sup>) e estabeleceu áreas de vigilância da ocorrência deste evento nos EUA <sup>25,37</sup>. Em 1999, após um processo de 2 anos para unificar definições e métodos de vigilância de doenças crônicas em nível estadual, o CDC, o Conselho de Epidemiologistas de Estados e Territórios e a Associação de Diretores de Programas de Doenças Crônicas de Estados e Territórios dos EUA publicaram 73 indicadores de vigilância para doenças crônicas. Os critérios para seleção dos indicadores foram magnitude do problema e disponibilidade dos dados

para vigilância na maioria dos estados. Os indicadores foram revisados pela última vez em 2004, quando seu número aumentou para 92. Destes, onze são específicos para DM, e um deles é mortalidade por CAD <sup>62</sup>.

### **Aferição da mortalidade**

A determinação exata do número de óbitos por complicações agudas do DM que ocorre em um país somente poderia ser realizada se fosse possível revisar a causa de todos os óbitos que lá ocorressem. Mesmo que fosse possível revisar as causas da morte de todos os indivíduos cujas DOs mencionassem DM, para evitar os erros de diagnóstico e codificações em categorias abrangentes (por exemplo, DM sem especificação), ainda assim se perderia o expressivo número de óbitos de diabéticos em que não há menção desta condição <sup>6,8,21</sup>.

Medidas factíveis de aferição dos coeficientes de mortalidade por complicações agudas do DM incluem estudos de coorte, implantação de áreas de vigilância e análise de declarações de óbito. Os estudos de coorte são a fonte mais fidedigna de avaliação da taxa de mortalidade por esta causa, permitindo a coleta de dados dos pacientes com boa precisão. Entretanto, são muito dispendiosos para serem conduzidos com uma amostra nacionalmente representativa de diabéticos em um país do tamanho do Brasil, além de serem pouco eficientes para avaliação de eventos raros como este. Um exemplo disso foi uma coorte inglesa que seguiu 845 diabéticos por 51 anos e, ao final do período, observou apenas 9 óbitos por complicações agudas <sup>43</sup>.

A implementação de áreas de vigilância para avaliação da mortalidade por causa em diabéticos permite a revisão dos registros de todos os óbitos em que haja menção de DM. Portanto, falha em detectar as DOs sem menção de DM e os óbitos para os quais não tenha sido

emitida DO. No Brasil, estima-se que apenas 82% dos óbitos tenham sido formalmente declarados em 1999, proporção que variou de 61% no Nordeste a 95% no Sul <sup>63</sup>. Também depende dos registros dos serviços de saúde ou de informações dos familiares para reconstituir a causa do óbito, que podem não ser confiáveis <sup>46</sup>, e necessita de recursos e orçamento consideráveis. Além disso, as áreas de vigilância selecionadas podem não ser representativas de toda a população, especialmente se forem poucas ou abrangerem pequenos contingentes populacionais.

O uso de DOs para aferição da mortalidade por complicações agudas do DM apresenta importantes vantagens. Os dados já estão coletados e, em muitos países, também digitados e disponíveis eletronicamente, prontos para a análise. Por isso, a obtenção das taxas de mortalidade a partir desses dados demanda custo e tempo mínimos. A ocorrência de óbitos sem a respectiva declaração é uma limitação, como comentado acima. Essa sub-notificação tende a ser mais freqüente em locais de difícil acesso ou com precariedade ou ausência de serviços formais de saúde, onde as alternativas anteriores também teriam dificuldade de êxito.

Outro problema no uso dos dados das DOs para esta finalidade é a fidedignidade de seu preenchimento. Entre diabéticos que morreram por qualquer causa ou por doença isquêmica do coração, a proporção de DOs com menção de DM situou-se entre 38,2 e 41,5% nos EUA e Reino Unido <sup>64-66</sup>. Entretanto, quando avaliadas DOs de diabéticos que morreram por complicações agudas, a proporção de menção de DM subiu para 80 a 91,7% <sup>37,49</sup>. Essa diferença já era esperada, pois, nas complicações agudas, DM é a causa direta de morte. Foi encontrado apenas um estudo que avaliou, especificamente, o registro de complicações agudas do DM nas DOs. Foi uma avaliação das DOs de pacientes sabidamente diabéticos, que encontrou menção de complicações agudas nas DOs de metade dos 14 diabéticos que haviam morrido por esta causa <sup>67</sup>.

Autores que estudam o assunto consideram que as DOs são fontes úteis na avaliação da mortalidade por DM <sup>34,37,47</sup>. Concordam que nenhuma fonte única de dados apresenta todas as características desejadas de um sistema de vigilância <sup>37</sup> e que, em países em desenvolvimento, as DOs podem ser a única fonte disponível desta informação <sup>47,68</sup>.

### **Mortalidade na América Latina**

Não foram encontrados estudos nacionalmente representativos descrevendo coeficientes de mortalidade por complicações agudas do DM para nenhum país da América Latina. Apenas dois estudos brasileiros, já descritos, forneceram dados que permitiram calcular taxas de mortalidade por esta causa, um em Recife e outro no estado de São Paulo <sup>40,41</sup>.

### **Atenção à saúde no Brasil**

A atenção à saúde pública no Brasil sofreu profundas modificações nas últimas décadas. Com o processo de transformação que culminou na 8ª Conferência Nacional de Saúde em 1986, na promulgação da Constituição de 1988 e em disposições posteriores, especialmente a Lei Orgânica da Saúde, houve transição do Sistema Previdenciário para o Sistema Único de Saúde (SUS) <sup>69</sup>. Com isso, ampliou-se o acesso à saúde para os indivíduos sem vínculo empregatício e seus dependentes e permitiu-se a participação popular no planejamento e avaliação das ações em saúde.

Esse processo também promoveu uma reorganização da atenção à saúde visando à otimização do uso dos recursos. O fortalecimento da atenção primária à saúde como porta de

entrada do Sistema e como responsável pelo acompanhamento longitudinal e integral das pessoas e pela coordenação do cuidado em saúde pode contribuir para a redução da mortalidade por complicações agudas do DM. Em 1994, foi implantado o Programa de Saúde da Família (PSF), um modelo de organização deste nível no país, baseado em equipes multiprofissionais responsáveis pela atenção integral e contínua de uma população adscrita <sup>70</sup>. Com uma rápida expansão a partir do incentivo criado pela Norma Operacional Básica do SUS de 1996 <sup>71</sup>, este Programa, atualmente denominado Estratégia, já cobria, em outubro de 2005, 43,4% da população brasileira, atendendo a cerca de 76,8 milhões de pessoas <sup>72</sup>. O nível primário de atenção à saúde tem importância fundamental na prevenção dos episódios de complicações agudas do DM, pois é onde deve haver a suspeição, o diagnóstico, o acompanhamento e, idealmente, o manejo do paciente diabético <sup>73</sup>.

O Plano Nacional de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes *Mellitus* foi implantado em 2001 para melhorar o acompanhamento dos pacientes portadores destes agravos, fundamentalmente no nível primário, mediante ações de capacitação dos profissionais e de reorganização dos serviços <sup>74</sup>. Dentro deste Plano, está o Hiperdia, um sistema informatizado que permite o cadastramento de hipertensos e diabéticos, seu acompanhamento, recebimento dos medicamentos prescritos e, no futuro, o conhecimento do perfil epidemiológico dessa população <sup>75</sup>.

O Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), instituído nacionalmente em setembro de 2003, visa ao atendimento domiciliar de urgências <sup>76</sup> e pode ter impacto na mortalidade por complicações agudas do DM através do diagnóstico e tratamento precoces.

Embora essas medidas possam prevenir a ocorrência de complicações agudas do DM, para reduzir efetivamente sua mortalidade também é necessário garantia de tratamento hospitalar

para os pacientes que venham a desenvolvê-las. Entretanto, entre 1993 e 2002, houve redução do número de leitos hospitalares por habitante no Brasil, de 3,35 para 2,65 por 1000 habitantes <sup>77</sup>.

## **Bibliografia**

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28 Suppl 1:S37-S42.
2. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 Suppl 1:S4-S36.
3. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1100-1104.
4. MacIsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, Tsalamandris C, Jerums G. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J* 2002; 32:379-385.
5. Carroll P, Matz R. Uncontrolled diabetes mellitus in adults: experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic coma with low-dose insulin and a uniform treatment regimen. *Diabetes Care* 1983; 6:579-585.
6. Beigelman PM. Severe diabetic ketoacidosis (diabetic "coma"). 482 episodes in 257 patients; experience of three years. *Diabetes* 1971; 20:490-500.
7. Escobedo-de la Pena J, Rico-Verdin B. [Incidence and fatality of the acute and chronic complications of diabetes mellitus in Mexico]. *Salud Publica Mex* 1996; 38:236-242.

8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:131-153.
9. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24:1988-1996.
10. Ellemann K, Soerensen JN, Pedersen L, Edsberg B, Andersen OO. Epidemiology and treatment of diabetic ketoacidosis in a community population. *Diabetes Care* 1984; 7:528-532 [abstract].
11. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:683-705, V.
12. Casteels K, Mathieu C. Diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4:159-166.
13. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:657-682.
14. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113:e133-e140.
15. Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Med Clin North Am* 2004; 88:1063-84, xii.

16. Guyton AC. Tratado de Fisiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992.
17. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1902-1912.
18. Banarer S, Cryer PE. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am* 2004; 88:1107-xiii.
19. Carroll MF, Burge MR, Schade DS. Severe hypoglycemia in adults. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4:149-157.
20. Davis S, Alonso MD. Hypoglycemia as a barrier to glycemic control. *J Diabetes Complications* 2004; 18:60-68.
21. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:83-88.
22. Snorgaard O, Eskildsen PC, Vadstrup S, Nerup J. Diabetic ketoacidosis in Denmark: epidemiology, incidence rates, precipitating factors and mortality rates. *J Intern Med* 1989; 226:223-228.
23. Curtis JR, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in ontario children. *Diabetes Care* 2002; 25:1591-1596.
24. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; 26:1176-1180.

25. Connell FA, Loudon JM. Diabetes mortality in persons under 45 years of age. *Am J Public Health* 1983; 73:1174-1177.
26. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:466-471.
27. Sartor G, Dahlquist G. Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. *Diabet Med* 1995; 12:607-611.
28. Schober E, Schneider U, Friedl HP, Unsinn K. Early mortality in childhood diabetes in Austria--a population based cohort study. *Eur J Pediatr* 1997; 156:15-17.
29. Nishimura R, Matsushima M, Tajima N, Agata T, Shimizu H, LaPorte RE. A major improvement in the prognosis of individuals with IDDM in the past 30 years in Japan. The Diabetes Epidemiology Research International Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19:758-760.
30. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81:318-323.
31. Warner DP, McKinney PA, Law GR, Bodansky HJ. Mortality and diabetes from a population based register in Yorkshire 1978-93. *Arch Dis Child* 1998; 78:435-438.
32. Dorman JS, LaPorte RE, Kuller LH, Cruickshanks KJ, Orchard TJ, Wagener DK et al. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results. *Diabetes* 1984; 33:271-276 [abstract].

33. International evaluation of cause-specific mortality and IDDM. Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group. *Diabetes Care* 1991; 14:55-60.
34. Holman RC, Herron CA, Sinnock P. Epidemiologic characteristics of mortality from diabetes with acidosis or coma, United States, 1970-78. *Am J Public Health* 1983; 73:1169-1173.
35. Chen KT, Chen CJ, Fuh MM, Narayan KM. Causes of death and associated factors among patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus in Taipei, Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43:101-109.
36. Swerdlow AJ, Jones ME. Mortality during 25 years of follow-up of a cohort with diabetes. *Int J Epidemiol* 1996; 25:1250-1261.
37. Bild D, Geiss LS, Teutsch SM, Gabella B, Hudspeth BA, Schubert RM et al. Sentinel health events surveillance in diabetes. Deaths among persons under age 45 with diabetes. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:999-1006.
38. Costa AJ, Kale PL. Medidas de Frequência de Doença. In: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL, editors. *Epidemiologia*. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Ribeirão Preto: Atheneu; 2004: 15-31.
39. National Diabetes Surveillance System. Mortality due to Diabetic Ketoacidosis. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em:  
<http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/mortalitydka/index.htm>. Acessado em 03/07/2005.

40. Melo MS, de Lolio CA, Lucena MA, Kirzner CF, Martins SM, Barros MN. [Multiple causes of death in diabetics in the municipality of Recife, 1987]. *Rev Saude Publica* 1991; 25:435-442.
41. Franco LJ, Mameri C, Pagliaro H, Iochida LC, Goldenberg P. [Diabetes as primary or associated cause of death in the state of Sao Paulo, Brazil, 1992]. *Rev Saude Publica* 1998; 32:237-245.
42. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR et al. The British Diabetic Association Cohort Study, I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:459-465.
43. McNally PG, Raymond NT, Burden ML, Burton PR, Botha JL, Swift PG et al. Trends in mortality of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Leicestershire: 1940-1991. *Diabet Med* 1995; 12:961-966.
44. Scibilia J, Finegold D, Dorman J, Becker D, Drash A. Why do children with diabetes die? *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 279:326-333.
45. Podar T, Solntsev A, Reunanen A, Urbonaite B, Zalinkevicius R, Karvonen M et al. Mortality in patients with childhood-onset type 1 diabetes in Finland, Estonia, and Lithuania: follow-up of nationwide cohorts. *Diabetes Care* 2000; 23:290-294.
46. McLarty DG, Unwin N, Kitange HM, Alberti KG. Diabetes mellitus as a cause of death in sub-Saharan Africa: results of a community-based study in Tanzania. The Adult Morbidity and Mortality Project. *Diabet Med* 1996; 13:990-994.

47. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI. Mortality in diabetes mellitus-  
-data from a developing region of the world. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43:67-74.
48. Ndububa DA, Erhabor GE. Diabetic mortalities in Ilesa, Nigeria: a retrospective study.  
*Cent Afr J Med* 1994; 40:286-289 [abstract].
49. Matsushima M, LaPorte RE, Maruyama M, Shimizu K, Nishimura R, Tajima N.  
Geographic variation in mortality among individuals with youth-onset diabetes mellitus  
across the world. DERI Mortality Study Group. *Diabetes Epidemiology Research  
International. Diabetologia* 1997; 40:212-216.
50. WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. WHO Diamond Project Group.  
*Diabetes Care* 1990; 13:1062-1068 [abstract].
51. Tseng CH. Mortality and causes of death in a national sample of diabetic patients in  
Taiwan. *Diabetes Care* 2004; 27:1605-1609.
52. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific  
mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22:756-  
761.
53. Coeli CM, Ferreira LG, Drbal MM, Veras RP, Camargo KR, Jr., Cascao AM. [Diabetes  
mellitus mortality among elderly as an underlying or secondary cause of death]. *Rev  
Saude Publica* 2002; 36:135-140.
54. Marks H. Longevity and mortality of diabetics. *Am J Public Health Nations Health* 1965;  
55:416-423.

55. Goto Y, Suzuki K. Causes of death in Japanese diabetic patients examined by autopsy. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24 Suppl:S291-S294 [abstract].
56. Miller LV, Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a county-hospital setting. *N Engl J Med* 1972; 286:1388-1391.
57. Huddle KR, Gill GV. Reducing acute hyperglycaemic mortality in African diabetic patients. *Diabet Med* 1989; 6:64-66 [abstract].
58. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999; 22:7-9.
59. Vermelho LL, Costa AJ, Kale PL. Indicadores de Saúde. In: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL, editors. *Epidemiologia*. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Ribeirão Preto: Atheneu; 2004: 33-55.
60. Weissman JS, Gatsonis C, Epstein AM. Rates of avoidable hospitalization by insurance status in Massachusetts and Maryland. *JAMA* 1992; 268:2388-2394.
61. Rutstein DD, Berenberg W, Chalmers TC, Child CG, III, Fishman AP, Perrin EB. Measuring the quality of medical care. A clinical method. *N Engl J Med* 1976; 294:582-588 [abstract].
62. Indicators for chronic disease surveillance. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-6.
63. Ministério da Saúde. Anuário Estatístico de Saúde do Brasil 2001. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/anuario2001/index.cfm?saude=http%3A%2F>

[portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/fanuario2001/index.cfm&obj=24VObj&botao=OK](http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/fanuario2001/index.cfm&obj=24VObj&botao=OK). Acessado em 25/10/2005.

64. Andresen EM, Lee JA, Pecoraro RE, Koepsell TD, Hallstrom AP, Siscovick DS. Underreporting of diabetes on death certificates, King County, Washington. *Am J Public Health* 1993; 83:1021-1024.
65. Morgan CL, Currie CJ, Peters JR. Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes Care* 2000; 23:1103-1107.
66. Will JC, Vinicor F, Stevenson J. Recording of diabetes on death certificates. Has it improved? *J Clin Epidemiol* 2001; 54:239-244.
67. Muhlhauser I, Sawicki PT, Blank M, Overmann H, Richter B, Berger M. Reliability of causes of death in persons with Type I diabetes. *Diabetologia* 2002; 45:1490-1497.
68. Dever GEA. Medidas Epidemiológicas. In: Dever GEA, editor. *A Epidemiologia na Administração dos Serviços de Saúde*. São Paulo: Pioneira; 1988: 73-107.
69. Pustai OJ. O Sistema de Saúde no Brasil. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani EJ, editors. *Medicina Ambulatorial: Condutas em Atenção Primária Baseadas em Evidências.3*. Porto Alegre: Artmed; 2004: 69-75.
70. Andrade LO, Barreto IC, Fonseca CD. A Estratégia Saúde da Família. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani EJ, editors. *Medicina Ambulatorial: Condutas em Atenção Primária Baseadas em Evidências.3*. Porto Alegre: Artmed; 2004: 88-99.

71. Ministério da Saúde. Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde/NOB-SUS 96. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 1997.
72. Ministério da Saúde, Departamento de Atenção Básica. Atenção Básica e a Saúde da Família. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/dab/atencaobasica.php>. Acessado em 03/12/2005.
73. Schmidt MI. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Abordagem Inicial. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani EJ, editors. Medicina Ambulatorial: Condutas em Atenção Primária Baseadas em Evidências.3. Porto Alegre: Artmed; 2004: 669-676.
74. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/ADO/Miolo2002PDF.pdf>. Acessado em 24/11/2005.
75. Ministério da Saúde. Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos - Hiperdia. Disponível em: <http://hiperdia.datasus.gov.br/>. Acessado em 24/11/2005.
76. Ministério da Saúde. Serviço de Atendimento Móvel de Urgência - SAMU. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/samu/>. Acessado em 24/11/2005.
77. Ministério da Saúde, Secretaria Executiva, Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS). Indicadores de Recursos: número de leitos hospitalares (SUS) por habitante. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2003/e03.def>. Acessado em 24/11/2005.

MORTALIDADE POR COMPLICAÇÕES AGUDAS DO  
DIABETES *MELLITUS*: UM BOM INDICADOR DE SAÚDE  
PARA O BRASIL?

MORTALITY FROM ACUTE COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS:  
A USEFUL HEALTH INDICATOR FOR BRAZIL?

André Klafke de Lima <sup>1</sup>

Maria Inês Schmidt <sup>1</sup>

Bruce Bartholow Duncan <sup>1</sup>

1 – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul

Correspondência

André Klafke de Lima

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul

Rua Ramiro Barcelos, 2600, sala 419, Porto Alegre, RS, Brasil, CEP 90035-003

[andreklafke@via-rs.net](mailto:andreklafke@via-rs.net)

\* Artigo no modelo dos Cadernos de Saúde Pública

## Resumo

**Introdução:** A mortalidade por complicações agudas do diabetes é, em grande parte, evitável e foi correlacionada à qualidade de saúde populacional. Para avaliar seu uso como indicador de atenção ao diabetes no Brasil, buscou-se descrever sua frequência e tendência entre 1996 e 2002.

**Métodos:** A partir de bases de dados governamentais, foram calculados seus coeficientes por faixa etária, sexo, estado e região. Tendências temporais e diferenças por idade foram testadas por regressão polinomial.

**Resultados:** Houve declínio da mortalidade por esta causa em ambos sexos, todas faixas etárias e quase todas regiões. A mortalidade foi maior no sexo feminino e apresentou forte correlação com faixa etária em todos os anos e regiões.

**Discussão:** A redução da mortalidade por essas complicações ocorreu concomitantemente com melhora nos indicadores de saúde, provavelmente decorrente de melhoria na atenção à saúde pública. Por ser um evento raro, sua descrição por idade, estado ou região é mais precisa quando feita por blocos de dois ou mais anos. A mortalidade por complicações agudas mostrou-se, portanto, um bom indicador da atenção ao diabetes no Brasil.

Palavras chave: coeficiente de mortalidade, diabetes *mellitus*, indicadores de saúde, cetoacidose diabética, coma diabético

## Abstract

**Background:** Mortality from acute complications of diabetes is mostly avoidable and correlates with general health status and the overall quality of health care delivery. To evaluate its use as a

diabetes health indicator in Brazil, we describe its frequency and tendencies between 1996 and 2002.

**Methods:** Based on official figures, we calculated age-adjusted mortality rates overall and for different age groups, genders, states and regions. We describe and test temporal trends and age differences with polynomial regression.

**Results:** Mortality was higher in females, and increased steeply with age. Over time, death rates decreased in both sexes, every age range and almost every region.

**Discussion:** This decline accompanied improvements in general health indicators, probably due to improvements in the Brazilian national health system and to institution of specific governmental policies for diabetes care. Being an uncommon event, this indicator appears to be best described in population subgroups when data of two or more years are merged. Mortality due to the acute complications of diabetes thus appears to be a useful indicator of the quality of diabetes health care delivery in Brazil.

Keywords: mortality rate, diabetes mellitus, health status indicators, diabetic ketoacidosis, diabetic coma

## Introdução

As complicações agudas do *diabetes mellitus* (DM) compreendem a cetoacidose diabética (CAD), a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH) e a hipoglicemia, condições que resultam de uma disfunção da regulação do metabolismo dos carboidratos em curto prazo. Consistem em eventos graves, apresentando a CAD letalidade de 1 a 4% e a SHH, de 15 a 17%<sup>1-</sup>

3

Entretanto, aproximadamente dois terços dos episódios de complicações agudas são desencadeados por fatores evitáveis, como infecção, má adesão ao tratamento e tratamento inadequado do DM. Cerca de outros 20% ocorrem como manifestação inicial do DM, podendo ser satisfatoriamente tratados se houver facilidade de acesso a serviço de saúde. Apenas 15% dos episódios estão associados a eventos cardiovasculares ou outras doenças concomitantes <sup>2,4-7</sup>. Estudos promovendo reorganização da atenção à saúde da população diabética demonstraram na prática que é possível reduzir drasticamente a internação por esta causa através dessas ações <sup>8,9</sup>. Alguns estudos observacionais concluíram que houve redução na mortalidade por estas complicações ao longo do tempo <sup>10-14</sup>. Essas evidências sugerem que grande parte da mortalidade por complicações agudas do DM seja prevenível.

A mortalidade por esta causa assume importância particular nas primeiras décadas de vida. Nesta fase, ela é a causa mais freqüente de óbitos em diabéticos <sup>14-19</sup>, representa muitos anos potenciais de vida perdidos, e os fatores desencadeantes dos episódios raramente são graves <sup>20,21</sup>, o que facilita sua prevenção. Antes dos 25 anos de idade, essa mortalidade foi correlacionada inversamente com a expectativa de vida ao nascer e diretamente com a mortalidade infantil da população, o que sugere que seja indicativa da qualidade de saúde populacional e esteja relacionada à qualidade da prestação de serviços de saúde para diabéticos e para a população geral <sup>22</sup>.

Levando em conta essas questões, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), entre as décadas de 1960 e 1980, definiu a mortalidade em diabéticos com menos de 45 anos como um evento sentinela e estabeleceu áreas de vigilância da ocorrência deste evento nos EUA <sup>23,24</sup>. Mais recentemente, o CDC, junto com outros órgãos governamentais norte-americanos, definiu mortalidade por CAD como um indicador para a vigilância do DM no país <sup>25</sup>.

É provável que fatos como modificação do Sistema de Saúde brasileiro <sup>26,27</sup>, reorganização da atenção à saúde <sup>28,29</sup> e instituição de políticas específicas para o DM no Brasil <sup>30</sup> tenham influenciado positivamente a situação de saúde da população diabética brasileira. Entretanto, para monitorizar o impacto dessas mudanças e orientar políticas para o futuro, é necessário o desenvolvimento de ferramentas de avaliação, como indicadores de saúde. Pelas características já descritas, a mortalidade por complicações agudas parece ser um bom indicador da atenção ao DM no Brasil.

Frente ao exposto acima e à escassez de dados sobre a mortalidade por essas complicações no Brasil, este estudo visa a descrever a frequência e tendência da mortalidade por complicações agudas do DM no Brasil entre 1996 e 2002 por faixa etária, sexo, região e unidade da federação, para avaliar seus usos e limitações como indicador de impacto da atenção ao DM no Brasil.

## **Material e Métodos**

Foram utilizadas bases de dados oficiais brasileiras de demografia e mortalidade, referentes ao período de 1996 a 2002. Os dados demográficos provieram do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) <sup>31</sup>, e os dados de mortalidade, do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) do MS <sup>32</sup>, que contém os dados de todas as declarações de óbito emitidas no Brasil. Ambos são de domínio público e disponíveis com acesso livre no endereço eletrônico do Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS) <sup>33</sup>. Destes bancos de dados, foram captados os números absolutos de habitantes e de óbitos por complicações agudas do DM no Brasil por sexo, faixa etária, região e unidade da federação para cada ano do período avaliado.

A população anual do Brasil e de cada região e unidade da federação foram definidas pela população residente na respectiva localidade, determinada pelo IBGE, no ano correspondente. Óbito por complicação aguda do DM foi considerado todo o óbito ocorrido no período avaliado, declarado e, conseqüentemente, registrado no SIM, que contivesse, no item “causa do óbito”, a categoria de três caracteres da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão (CID-10) <sup>34</sup> “E10” (DM insulino-dependente), “E11” (DM não insulino-dependente), “E12” (DM relacionado com a desnutrição), “E13” (outros tipos especificados de DM) ou “E14” (DM não especificado), seguida pela subdivisão de quarto caractere “0” (coma diabético com ou sem cetoacidose, coma diabético hiperosmolar, coma diabético hipoglicêmico ou coma hiperglicêmico SOE) ou “1” (acidose diabética ou cetoacidose diabética sem menção de coma). Óbito precoce por complicação aguda do DM foi considerado todo o óbito ocorrido antes dos 40 anos de idade que preenchesse os critérios acima.

A variável idade foi agrupada em 12 faixas etárias: até 1 ano, de 1 a 4 anos, de 5 a 9 anos, de 10 a 14 anos, de 15 a 19 anos e, após, em intervalos de 10 anos, até a faixa etária de 80 anos e mais. As variáveis região e unidade da federação corresponderam, respectivamente, à região política e unidade da federação do Brasil de residência dos indivíduos no momento do óbito ou do recenseamento. O período estudado foi assim definido porque 1996 foi o primeiro ano de padronização do uso da CID-10 em declarações de óbito no Brasil e 2002 foi o último ano para o qual os dados de mortalidade estavam disponíveis pelo DATASUS. O coeficiente de mortalidade por complicações agudas do DM foi definido pelo quociente do número de óbitos por esta causa sobre a população geral. Não foi utilizada a população sob risco de morrer por esta causa (os diabéticos) no denominador devido à ausência de dados fidedignos sobre sua

frequência no Brasil e porque o óbito por esta causa pode ser a primeira manifestação reconhecida do DM.

Os números absolutos de residentes e óbitos por complicações agudas do DM, totais e específicos para as variáveis utilizadas, foram tabulados, separadamente, através do programa Tab para Windows (TabWin) versão 3.2 do MS, para cada ano do período avaliado e convertidos em planilhas Microsoft Excel. Com estes dados, através do Microsoft Excel, foram calculados os coeficientes de mortalidade por complicações agudas por sexo, faixa etária, região e unidade da federação para cada ano e para o período, com seus respectivos intervalos de confiança (IC). Também foi calculada a razão de mortalidade proporcional (RMP) por complicações agudas entre o total de óbitos por DM <sup>35</sup>. Os coeficientes de mortalidade foram ajustados para idade através de padronização direta <sup>36</sup> para comparação entre as regiões e unidades da federação, utilizando como padrão a população brasileira. Os IC foram calculados pelo método que utiliza o erro padrão do coeficiente <sup>35</sup> e estimados para 95% de confiança. Os coeficientes de mortalidade anuais por complicações agudas do DM no Brasil e específicos por faixa etária no período foram convertidos para SPSS, onde foram realizadas regressão linear para descrever a relação entre taxa de mortalidade anual e tempo <sup>37</sup> e regressão polinomial para descrever a relação entre taxa de mortalidade no período e faixa etária <sup>38</sup>. A razão de taxas foi utilizada para comparação entre duas taxas, conforme método preconizado por Dever <sup>35</sup>, considerando nível de significância de 0,05.

## **Resultados**

Os óbitos por complicações agudas corresponderam a 12,4% de todas as mortes por DM como causa básica no Brasil entre 1996 e 2002. O coeficiente de mortalidade por complicações

agudas do DM no Brasil foi de 2,37 (IC 95% 2,34-2,40) óbitos por 100.000 habitantes neste período (Tabela 1). Durante o período avaliado, houve tendência linear decrescente do coeficiente de mortalidade ( $r^2=0,934$ ,  $p<0,0001$ ), com redução de 2,81 para 2,07/100.000 habitantes. A razão de taxas de mortalidade entre homens e mulheres foi de 1:1,37 no período ( $p<0,0001$ ). As taxas foram maiores no sexo feminino em todos os anos, com uma razão entre homens e mulheres situando-se anualmente entre 1:1,30 e 1:1,41 ( $p<0,0001$ ). Houve redução dos coeficientes em ambos sexos durante o período ( $p<0,0001$ ).

#### Tabela 1

Agrupando as faixas etárias iniciais em intervalos de dez anos, houve forte associação positiva entre estas e a taxa de mortalidade, com acentuação nos grupos etários de idosos, atingindo 34,46 óbitos por 100.000 habitantes na faixa de 80 anos e mais, de modo que essa associação se expressou melhor pelo modelo cúbico ( $R^2=0,999$ ,  $p<0,0001$ ) (Figura 1). Esta tendência ocorreu em todos os anos, quando analisados separadamente (sempre com  $R^2\geq 0,996$  e  $p<0,0001$ ). Analisando as faixas etárias como inicialmente definidas, o coeficiente de mortalidade para o período atingiu o menor valor entre os 5 e 9 anos de idade (Figura 2). A mortalidade nos menores de 1 ano assemelhou-se à entre os 10 e 19 anos ( $p>0,50$ ). Houve uma redução na taxa de mortalidade do último ano do período em relação ao primeiro em todas as faixas etárias, exceto na de 5 a 9 anos, que apresentou um pequeno aumento, não significativo, de 0,04 para 0,05 óbitos por 100.000 habitantes. A redução da mortalidade por faixa etária só foi estatisticamente significativa acima dos 20 anos de idade, devido ao pequeno número de óbitos nas faixas etárias anteriores. Entretanto, agrupando as faixas etárias inferiores a 20 anos em uma

só para tentar corrigir esse problema, encontrou-se redução estatisticamente significativa de 0,18 para 0,11 óbitos por 100.000 habitantes no período.

~~Figura 1~~

~~Figura 2~~

A distribuição dos coeficientes de mortalidade não diferiu significativamente entre os sexos nas faixas etárias inferiores a 10 anos de idade ( $p \geq 0,15$ ), foi maior no sexo feminino entre os 10 e 19 anos ( $p < 0,0001$ ), equivalente entre os sexos entre os 20 e 29 anos ( $p > 0,50$ ), maior no sexo masculino entre os 30 e 49 anos ( $p < 0,0001$ ) e maior no sexo feminino a partir dos 50 anos ( $p < 0,01$  entre 50 e 59 anos e  $p < 0,0001$  após os 59 anos) (Figuras 1 e 2). Essa distribuição comportou-se desta mesma maneira em todos os anos avaliados, embora com menor significância estatística, devido ao menor número de óbitos quando analisado cada ano separadamente. No período, a maior razão de taxas de mortalidade por faixa etária para o sexo feminino foi de 3,03:1, entre 10 e 14 anos de idade ( $p < 0,0001$ ). Nesta faixa etária, a razão de taxas manteve-se superior a 2:1 para as mulheres em todos os anos (embora sem significância estatística na maioria deles, quando analisados individualmente). Para o sexo masculino, a maior razão de taxas foi de 1,55:1, entre os 30 e 39 anos ( $p < 0,0001$ ).

A região do país com menor coeficiente de mortalidade por complicações agudas do DM foi a região Sul, seguida, em ordem crescente, pelas regiões Sudeste, Norte, Centro-Oeste e Nordeste (Tabela 1). Comparando cada região com a imediatamente precedente e sucessora, a diferença entre os coeficientes foi significativa estatisticamente entre as regiões Sul/Sudeste e Norte/Centro-Oeste, mas não entre as regiões Sudeste/Norte e Centro-Oeste/Nordeste.

Comparando o último ano do período com o primeiro, houve redução na taxa de mortalidade em todas as regiões, exceto na Norte (Figura 3). Entretanto, esse decréscimo foi significativo estatisticamente apenas nas regiões Nordeste ( $p < 0,01$ ) e Sudeste ( $p < 0,0001$ ). A única região que apresentou uma tendência estatisticamente significativa ao longo do período foi a Sudeste, com tendência linear decrescente ( $r^2 = 0,951$ ,  $p < 0,0001$ ). As taxas de mortalidade no período foram maiores no sexo feminino em todas as regiões ( $p < 0,0001$ ), em uma razão de 1:1,28 no Sudeste a 1:1,62 no Centro-Oeste. As taxas de mortalidade por faixas etárias agrupadas em intervalos de 10 anos apresentaram uma dispersão que se ajustou melhor ao modelo cúbico, com  $R^2 \geq 0,994$  e  $p < 0,0001$  em todas as regiões.

### ~~Figura 3~~

Quando analisados por unidade da federação, os estados da região Norte e o Distrito Federal apresentaram muito poucos óbitos, especialmente nas faixas etárias iniciais, o que pode distorcer os resultados. As menores taxas de mortalidade ajustadas por idade ocorreram, em ordem crescente, no Ceará, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Maranhão e Amazonas (Tabela 2), e, as maiores, no Rio de Janeiro, Paraíba, Alagoas, Sergipe e Roraima. Este último apresentou coeficientes bastante superiores aos dos outros estados em quase todas as faixas etárias. Com exceção do Acre, em que não houve diferença estatisticamente significativa da mortalidade entre os sexos ( $p > 0,50$ ), em todos os outros estados as taxas de mortalidade foram significativamente superiores no sexo feminino ( $p < 0,001$  no Distrito Federal, Roraima e Tocantins e  $p < 0,0001$  nos demais estados).

### ~~Tabela 2~~

### Mortalidade precoce

Antes dos 40 anos de idade, 37,4% dos óbitos por DM como causa básica no Brasil foram devidos a complicações agudas. O coeficiente de mortalidade precoce por complicações agudas do DM foi de 0,41 (IC 95% 0,39-0,42) por 100.000 habitantes no período no Brasil (Tabela 3). Houve tendência linear decrescente da mortalidade nessa faixa etária, com redução de 0,50 para 0,31 óbito por 100.000 habitantes no período ( $r^2=0,962$ ,  $p<0,0001$ ). A razão de taxas entre os sexos masculino e feminino foi semelhante, de 0,97:1 ( $p>0,45$ ). Essa razão variou, anualmente, entre 0,83:1 e 1,16:1, aproximando-se de 1:1 nos dois últimos anos. Houve, portanto, declínio nos coeficientes de ambos os sexos no período ( $p<0,0001$  no sexo masculino e  $p<0,01$  no feminino).

### ~~Tabela 3~~

A menor taxa de mortalidade precoce por complicações agudas no período ocorreu na região Norte, seguida, em ordem crescente, pelas regiões Sul, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste (Tabela 3). Comparando cada região com a imediatamente precedente e sucessora, a diferença entre os coeficientes foi significativa estatisticamente entre as regiões Sul e Nordeste, mas não entre as regiões Norte/Sul, Nordeste/Sudeste e Sudeste/Centro-Oeste. Comparando o último ano avaliado com o primeiro, houve redução na mortalidade precoce por esta causa em todas as

regiões do país (Figura 4). Entretanto, essa redução foi significativa estatisticamente apenas na região Sudeste, que obteve o maior decréscimo no período, de 0,59 a 0,27 óbito ajustado por 100.000 habitantes ( $p < 0,0001$ ). As únicas regiões que apresentaram tendência estatisticamente significativa ao longo do período foram a Sul ( $r^2 = 0,717$ ,  $p = 0,016$ ) e a Sudeste ( $r^2 = 0,938$ ,  $p < 0,0001$ ), ambas lineares e decrescentes. A taxa de mortalidade precoce entre homens e mulheres por região no período foi semelhante entre as regiões, variando de 1:0,84 no Norte a 1:1,13 no Sul ( $p > 0,05$  em todas as regiões).

#### Figura 4

A avaliação da mortalidade precoce por esta causa por unidade da federação ficou prejudicada pelo número extremamente pequeno de óbitos em muitos estados.

### **Discussão**

Os coeficientes de mortalidade total e precoce por complicações agudas do DM no Brasil apresentaram tendência linear significativamente decrescente entre 1996 e 2002, com decréscimo significativo da mortalidade em ambos sexos e em todas as faixas etárias (quando agrupadas as inferiores a 20 anos em uma só). Apenas a região Sudeste, a mais populosa, apresentou significância estatística para todos esses achados. Houve forte correlação entre taxa de mortalidade e faixa etária em todos os anos e regiões. A mortalidade foi maior no sexo feminino em todos os anos e estados, com exceção do Acre, e a predominância entre os sexos por faixa etária foi a mesma em todos os anos e regiões.

Este é o primeiro estudo que avalia a mortalidade por complicações agudas do DM no Brasil em âmbito nacional. Dois estudos brasileiros revisaram as causas de mortalidade em atestados de óbito com menção de diabetes. Um deles, no estado de São Paulo, em 1992, obteve coeficiente de mortalidade por complicações agudas de cerca de 2,55/100.000 habitantes, o que, comparando com o que encontramos para este estado (1,77/100.000), corrobora a tendência decrescente <sup>39</sup>. O outro foi na cidade de Recife, em 1987, encontrando coeficiente de 3,27/100.000 habitantes, semelhante ao que encontramos para o estado de Pernambuco (3,24/100.000) <sup>40</sup>.

Apenas um estudo, nos Estados Unidos, entre 1970 e 1978, apresentou coeficiente de mortalidade por complicações agudas do DM por habitante para todas as idades em nível nacional, de 1,3/100.000 habitantes <sup>12</sup>. Também somente um trabalho publicado, no estado de Washington, EUA, apresentou a mortalidade precoce (definindo-a como óbitos antes dos 45 anos) por esta causa por habitante, encontrando 0,39/100.000 entre 1968 e 1979 <sup>24</sup>. Por se tratarem de outras populações, seus resultados podem não ser diretamente comparáveis aos nossos. Entretanto, sobressai-se a diferença entre os nossos resultados e os que Holman e cols. <sup>12</sup> obtiveram 25 anos antes, considerando que também observaram tendência decrescente da mortalidade.

O declínio da mortalidade por estas complicações no período avaliado foi acompanhado de aumento na esperança de vida ao nascer e redução da mortalidade infantil no Brasil <sup>41</sup>, corroborando a correlação da mortalidade por essas complicações com estes dois importantes indicadores de saúde <sup>22</sup>. Isso reforça o valor da mortalidade por complicações agudas do DM como indicador de saúde.

Diversos outros estudos também verificaram redução na mortalidade por esta causa nos últimos 40 anos. O primeiro estudo norte-americano citado acima observou declínio linear de 1,4

para 0,9/100.000 <sup>12</sup>, e menciona um trabalho não publicado do estado de Washington que também encontrou redução, de 26%, entre 1975 e 1979, nesta mortalidade. Dados da página eletrônica do CDC mostram um declínio de 22% na mortalidade por CAD nos EUA entre 1980 e 2001, de 0,9 para 0,7/100.000 habitantes, com redução em todos os grupos etários, inclusive antes dos 45 anos <sup>13</sup>. Dois trabalhos japoneses também observaram redução na mortalidade por complicações agudas <sup>14,42</sup>. Entretanto, outros estudos encontraram resultados distintos. Conforme Holman e cols. <sup>12</sup>, a Comissão Nacional de Diabetes dos EUA concluiu que a RMP por acidose ou coma manteve-se estável no país, em cerca de 10%, entre 1968 e 1973. A análise de DOs de menores de 45 anos no estado de Washington não identificou tendência clara na mortalidade <sup>24</sup>. Uma coorte de 1940 a 1991 em Leicestershire, Inglaterra, de crianças com o então denominado diabetes *mellitus* insulino-dependente, apesar de verificar redução da taxa de mortalidade por complicações agudas da década de 1940 para a de 1950, não encontrou variação nesta taxa entre as últimas 4 décadas do estudo <sup>43</sup>.

Holman e cols. também encontraram maior mortalidade entre as mulheres (1,4 vs. 1,1/100.000 habitantes) e relação crescente entre taxa de mortalidade e idade (descrita como linear, mas o gráfico sugere que um modelo de maior ordem possa se ajustar melhor) <sup>12</sup>. Citam um estudo apresentado no 38º Encontro Anual da American Diabetes Association (ADA) que também concluiu que a mortalidade por acidose ou coma nos EUA de 1968 a 1972 aumentou com a idade e foi maior em mulheres do que em homens. No trabalho de Holman e cols., a única faixa etária em que prevaleceram os óbitos masculinos foi na de 15 a 44 anos <sup>12</sup>, resultado semelhante ao nosso, em que esta inversão ocorreu entre os 30 e 49 anos. Excetuando-se a revisão das DOs de menores de 45 anos de Washington, que encontrou uma taxa de mortalidade por complicações agudas superior nas mulheres (126 vs. 84 óbitos por 100.000 diabéticos) <sup>24</sup>, os demais estudos que apresentaram a mortalidade por sexo abaixo desta faixa etária não

encontraram diferença na mortalidade entre os sexos <sup>15,23</sup>, assim como o nosso, ou encontraram superioridade masculina <sup>19</sup>.

A comparação da RMP das complicações agudas do DM com a de outros estudos fica prejudicada porque a maioria dos trabalhos que a apresenta são estudos de coorte, que incluem pacientes de idades diferentes e os seguem por tempos diferentes <sup>14,15,17,18,43-48</sup>. Entretanto, a partir desses trabalhos é possível verificar que, como no nosso, a RMP por complicações agudas diminui com o aumento da idade. Um estudo na Tanzânia, na África sub-saariana, mesmo incluindo todas as causas de morte (básicas e associadas) e apenas os óbitos de diabéticos acima de 15 anos de idade, encontrou uma RMP de 34,8% para complicações agudas entre 1992 e 1995 <sup>49</sup>, contra os 12,4% encontrados por nós para todas as idades. Considerando a relação entre mortalidade por complicações agudas e nível de saúde populacional, é um resultado esperado, embora diferenças metodológicas, populacionais e temporais limitem uma comparação adequada. Os trabalhos norte-americanos que analisaram óbitos de diabéticos até 45 anos de idade encontraram RMP de 20,2 e 21,9% <sup>23,24</sup>, e uma coorte britânica que apresentou RMP para complicações agudas em diabéticos de até 40 anos obteve 19,5% <sup>45</sup>, contra os 37,4% do nosso estudo. Novamente, o fato de esses trabalhos incluírem causas básicas e associadas de mortalidade e referirem-se a outras populações e outras épocas impedem comparações adequadas.

No nosso estudo, o fato de a redução da mortalidade total e precoce não ter alcançado significância estatística na grande maioria das regiões, e de a mortalidade total ter inclusive aumentado na região Norte, pode dever-se ao tamanho da população de cada região. A região Sudeste, que detinha 42% da população brasileira no período, apresentou alta significância estatística na queda da mortalidade total e precoce e nas tendências destas quedas. A região Nordeste, segunda mais populosa do país, apresentou significância estatística na redução da

mortalidade total, mas não na mortalidade precoce, nem nas tendências destas diminuições. A região Norte, com apenas 7,5% da população do país, apresentou um aumento na mortalidade total, mas não na precoce, mas sem significância estatística para ambos. O pequeno número de óbitos nas regiões menores também pode ter afetado a correlação entre mortalidade por complicações agudas do DM e indicadores de saúde populacional. Considerando a expectativa de vida e a mortalidade infantil no período, a ordem crescente esperada das regiões na mortalidade por complicações agudas seria: Sul, Sudeste, Centro-Oeste, Norte e Nordeste <sup>41</sup>. Nos resultados encontrados, houve uma inversão na ordem da mortalidade total entre o Centro-Oeste e o Norte (as duas menores regiões) e, na mortalidade precoce, que engloba um número muito menor de óbitos, houve mais inversões. O grande número de óbitos por causas mal-definidas nas regiões Norte (24%) e Nordeste (30%) pode ter subestimado os óbitos por complicações agudas do DM nessas regiões. Apesar do exposto acima, a correlação entre mortalidade e faixa etária e a predominância dos óbitos no sexo feminino foram altamente significativos estatisticamente em todas as regiões.

O número excessivamente pequeno de óbitos nos estados do Norte, no Distrito Federal e nas faixas etárias iniciais em todos os estados, aliado ao grande número de óbitos por causas mal-definidas no Norte e Nordeste, exige cuidado na comparação da mortalidade por complicações agudas do DM entre os estados. Levando em conta a correlação da mortalidade por esta causa com indicadores de saúde populacionais, seria esperado que as taxas de mortalidade dos estados de uma mesma região fossem semelhantes, devido à boa concordância entre os indicadores de saúde dos estados com os de sua região <sup>41</sup>.

A principal limitação deste estudo consiste na qualidade dos dados de mortalidade por complicações agudas do DM. No Brasil, estima-se que apenas 82% dos óbitos tenham sido formalmente declarados em 1999, proporção que variou de 61% no Nordeste a 95% no Sul <sup>50</sup>.

Embora haja significativa sub-notificação do DM como causa associada de óbito <sup>51-53</sup>, 80 a 92% das declarações de óbitos por complicações agudas mencionam DM como causa básica <sup>22,23</sup>. Entretanto, 42% dos óbitos por DM como causa básica no período que analisamos foram codificados como DM “sem complicações”. Como DM não complicado não justificaria o óbito <sup>39</sup>, não se pode descartar que óbitos por complicações agudas tenham sido erroneamente classificados nesta condição. Além disso, 15% das mortes no Brasil no período ocorreram por causas mal-definidas, o que também pode contribuir para uma sub-notificação da mortalidade por complicações agudas.

Apesar destas limitações das DOs, não existem muitas alternativas para a avaliação da mortalidade por esta causa em nível nacional. Os estudos de coorte, fidedignos para a avaliação de taxa de mortalidade, são muito dispendiosos para serem conduzidos com uma amostra nacionalmente representativa de diabéticos em um país como o Brasil e pouco eficientes para eventos raros como este. A implantação de áreas de vigilância também é dispendiosa e enfrenta problemas semelhantes de sub-notificação e confiabilidade, pois depende da colaboração e dos registros de serviços de saúde ou de informação de familiares, e dificilmente cobre adequadamente as áreas de difícil acesso. As bases de dados baseadas em DOs apresentam a vantagem de já estarem coletadas e digitadas e, além de constituírem fontes úteis na avaliação da mortalidade por DM <sup>12,23,54</sup>, podem ser a única fonte disponível desta informação em países em desenvolvimento <sup>35,54</sup>.

Uma limitação inerente a estudos ecológicos é a impossibilidade de inferência das conclusões da observação de grupos para o nível individual pela falta de controle de possíveis confundidores (associação que, quando realizada, é conhecida como falácia ecológica) <sup>55</sup>. Outras limitações, já comentadas, são o pequeno número de óbitos por complicações agudas em

categorias de algumas variáveis e o uso da população geral, ao invés dos diabéticos, como denominador do coeficiente de mortalidade.

O declínio da mortalidade por complicações agudas do DM encontrado neste estudo demonstra que também no Brasil uma parcela dos óbitos por essa causa decorre de eventos evitáveis. A tendência decrescente provavelmente resulta das importantes modificações que vêm ocorrendo na área da saúde pública no Brasil nos últimos anos, como a extensão da cobertura de saúde para toda a população <sup>26,27</sup>, melhor definição dos níveis de atenção à saúde, com fortalecimento da atenção primária <sup>28,56</sup> e criação de um Plano Nacional de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao DM <sup>30</sup>. Esses resultados devem servir de estímulo para que se continue a investir em políticas voltadas ao controle do DM, melhorando a vigilância epidemiológica e a interface entre os níveis de atenção à saúde e garantindo o acesso de diabéticos ao acompanhamento multiprofissional, a exames e medicamentos, especialmente à insulina. A redução na mortalidade por complicações agudas ocorreu a despeito do aumento da prevalência do DM no Brasil <sup>57</sup>, o que sugere que as ações de controle do DM estejam sendo mais eficazes que as de prevenção.

### **Conclusões e Recomendações**

As taxas de mortalidade total e precoce por complicações agudas do DM vêm decrescendo no Brasil, assim como em outros países. No Brasil, essa redução é acompanhada da melhora de indicadores de saúde e deve-se, provavelmente, a maior acesso a recursos de saúde, decorrente da reorganização do sistema de saúde e de ações voltadas à atenção do DM, devendo servir de estímulo para o investimento em políticas de saúde pública. Nesse sentido, a

mortalidade por complicações agudas do DM mostra-se um bom indicador de impacto da atenção ao DM no Brasil.

Por consistir em evento raro, sua descrição por região, idade ou unidade federativa é mais precisa quando feita por blocos de dois ou mais anos. Para avaliação anual específica por uma dessas variáveis, é necessário desenvolvimento de um indicador mais preciso, como internação por complicações agudas do DM, internação por gangrena diabética, amputação de membro inferior atribuída a DM ou mortalidade por DM <sup>25,58-60</sup>. A mortalidade por complicações agudas do DM pode ser utilizada em nível local, por gestores municipais ou equipes de saúde, como evento sentinela, para avaliação do processo de trabalho <sup>61</sup>.

## **Colaboradores**

André Klafke de Lima participou da concepção do estudo, da revisão da literatura, construção e revisão das bases de dados, análise dos resultados, construção das tabelas e figuras e redação do texto. Maria Inês Schmidt e Bruce Bartholow Duncan participaram da concepção do estudo, construção das figuras e revisão do texto.

## **Referências**

1. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24:1988-1996.

2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:131-153.
3. MacIsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, Tsalamandris C, Jerums G. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J* 2002; 32:379-385.
4. Casteels K, Mathieu C. Diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4:159-166.
5. Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Med Clin North Am* 2004; 88:1063-84, xii.
6. Snorgaard O, Eskildsen PC, Vadstrup S, Nerup J. Diabetic ketoacidosis in Denmark: epidemiology, incidence rates, precipitating factors and mortality rates. *J Intern Med* 1989; 226:223-228.
7. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:83-88.
8. Miller LV, Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a county-hospital setting. *N Engl J Med* 1972; 286:1388-1391.
9. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999; 22:7-9.

10. Marks H. Longevity and mortality of diabetics. *Am J Public Health Nations Health* 1965; 55:416-423.
11. Scibilia J, Finegold D, Dorman J, Becker D, Drash A. Why do children with diabetes die? *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 279:326-333.
12. Holman RC, Herron CA, Sinnock P. Epidemiologic characteristics of mortality from diabetes with acidosis or coma, United States, 1970-78. *Am J Public Health* 1983; 73:1169-1173.
13. National Diabetes Surveillance System. Mortality due to Diabetic Ketoacidosis. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/mortalitydka/index.htm>. Acessado em 03/07/2005.
14. Nishimura R, Matsushima M, Tajima N, Agata T, Shimizu H, LaPorte RE. A major improvement in the prognosis of individuals with IDDM in the past 30 years in Japan. The Diabetes Epidemiology Research International Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19:758-760.
15. Sartor G, Dahlquist G. Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. *Diabet Med* 1995; 12:607-611.
16. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81:318-323.
17. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:466-471.

18. Schober E, Schneider U, Friedl HP, Unsinn K. Early mortality in childhood diabetes in Austria--a population based cohort study. *Eur J Pediatr* 1997; 156:15-17.
19. Warner DP, McKinney PA, Law GR, Bodansky HJ. Mortality and diabetes from a population based register in Yorkshire 1978-93. *Arch Dis Child* 1998; 78:435-438.
20. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:657-682.
21. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113:e133-e140.
22. Matsushima M, LaPorte RE, Maruyama M, Shimizu K, Nishimura R, Tajima N. Geographic variation in mortality among individuals with youth-onset diabetes mellitus across the world. DERI Mortality Study Group. *Diabetes Epidemiology Research International. Diabetologia* 1997; 40:212-216.
23. Bild D, Geiss LS, Teutsch SM, Gabella B, Hudspeth BA, Schubert RM et al. Sentinel health events surveillance in diabetes. Deaths among persons under age 45 with diabetes. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:999-1006.
24. Connell FA, Loudon JM. Diabetes mortality in persons under 45 years of age. *Am J Public Health* 1983; 73:1174-1177.
25. Indicators for chronic disease surveillance. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-6.

26. Brasil. Constituição: República Federativa do Brasil. Brasília: Centro Gráfico do Senado Federal; 1988.
27. Presidência da República, Congresso Nacional. Lei nº 8080. Diário Oficial da União 1990.
28. Andrade LO, Barreto IC, Fonseca CD. A Estratégia Saúde da Família. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani EJ, editors. Medicina Ambulatorial: Condutas em Atenção Primária Baseadas em Evidências.3. Porto Alegre: Artmed; 2004: 88-99.
29. Ministério da Saúde, Departamento de Atenção Básica. Atenção Básica e a Saúde da Família. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/dab/atencaobasica.php>. Acessado em 03/12/2005.
30. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/ADO/Miolo2002PDF.pdf>. Acessado em 24/11/2005.
31. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censos Demográficos e Contagem Populacional. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibge/popmap.htm>. Acessado em 11/04/2004.
32. Ministério da Saúde, Sistema de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/obtmap.htm>. Acessado em 11/04/2004.
33. Ministério da Saúde, Secretaria Executiva, Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS). Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acessado em 01/08/2005.

34. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/cid10.htm>. Acessado em 11/04/2004.
35. Dever GEA. Medidas Epidemiológicas. In: Dever GEA, editor. A Epidemiologia na Administração dos Serviços de Saúde. São Paulo: Pioneira; 1988: 73-107.
36. Vermelho LL, Costa AJ, Kale PL. Indicadores de Saúde. In: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL, editors. Epidemiologia. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Ribeirão Preto: Atheneu; 2004: 33-55.
37. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Straight-Line Regression Analysis. In: Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, editors. Applied regression analysis and other multivariable methods.2. Boston: PWS-KENT Publishing Company; 1988: 41-79.
38. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Polynomial Regression. In: Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, editors. Applied regression analysis and other multivariable methods.2. Boston: PWS-KENT Publishing Company; 1988: 228-250.
39. Franco LJ, Mameri C, Pagliaro H, Iochida LC, Goldenberg P. [Diabetes as primary or associated cause of death in the state of Sao Paulo, Brazil, 1992]. Rev Saude Publica 1998; 32:237-245.
40. Melo MS, de Lolio CA, Lucena MA, Kirzner CF, Martins SM, Barros MN. [Multiple causes of death in diabetics in the municipality of Recife, 1987]. Rev Saude Publica 1991; 25:435-442.

41. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores e Dados Básicos - IDB - 2004. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2004/c01.htm>. Acessado em 04/11/2005.
42. Goto Y, Suzuki K. Causes of death in Japanese diabetic patients examined by autopsy. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24 Suppl:S291-S294 [abstract].
43. McNally PG, Raymond NT, Burden ML, Burton PR, Botha JL, Swift PG et al. Trends in mortality of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Leicestershire: 1940-1991. *Diabet Med* 1995; 12:961-966.
44. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR et al. The British Diabetic Association Cohort Study, I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:459-465.
45. Swerdlow AJ, Jones ME. Mortality during 25 years of follow-up of a cohort with diabetes. *Int J Epidemiol* 1996; 25:1250-1261.
46. Dorman JS, LaPorte RE, Kuller LH, Cruickshanks KJ, Orchard TJ, Wagener DK et al. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results. *Diabetes* 1984; 33:271-276 [abstract].
47. International evaluation of cause-specific mortality and IDDM. Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group. *Diabetes Care* 1991; 14:55-60.
48. Podar T, Solntsev A, Reunanen A, Urbonaite B, Zalinkevicius R, Karvonen M et al. Mortality in patients with childhood-onset type 1 diabetes in Finland, Estonia, and Lithuania: follow-up of nationwide cohorts. *Diabetes Care* 2000; 23:290-294.

49. McLarty DG, Unwin N, Kitange HM, Alberti KG. Diabetes mellitus as a cause of death in sub-Saharan Africa: results of a community-based study in Tanzania. The Adult Morbidity and Mortality Project. *Diabet Med* 1996; 13:990-994.
50. Ministério da Saúde. Anuário Estatístico de Saúde do Brasil 2001. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/anuario2001/index.cfm?saude=http%3A%2F%2Fportal.saude.gov.br%2Fportal%2Faplicacoes%2Fanuario2001%2Findex.cfm&obj=%24VObj&botaoOK=OK>. Acessado em 25/10/2005.
51. Andresen EM, Lee JA, Pecoraro RE, Koepsell TD, Hallstrom AP, Siscovick DS. Underreporting of diabetes on death certificates, King County, Washington. *Am J Public Health* 1993; 83:1021-1024.
52. Morgan CL, Currie CJ, Peters JR. Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes Care* 2000; 23:1103-1107.
53. Will JC, Vinicor F, Stevenson J. Recording of diabetes on death certificates. Has it improved? *J Clin Epidemiol* 2001; 54:239-244.
54. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI. Mortality in diabetes mellitus -data from a developing region of the world. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43:67-74.
55. Medronho RA. Estudos Ecológicos. In: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL, editors. *Epidemiologia*. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Ribeirão Preto: Atheneu; 2004: 191-198.
56. Ministério da Saúde. Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde/NOB-SUS 96. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 1997.

57. Sartorelli DS, Franco LJ. [Trends in diabetes mellitus in Brazil: the role of the nutritional transition]. *Cad Saude Publica* 2003; 19 Suppl 1:S29-S36.
58. Caminal J, Mundet X, Ponsa J, Sanchez E, Casanova C. [Hospitalizations due to ambulatory care sensitive conditions: selection of diagnostic codes for Spain]. *Gac Sanit* 2001; 15:128-141.
59. Tobias M, Jackson G. Avoidable mortality in New Zealand, 1981-97. *Aust N Z J Public Health* 2001; 25:12-20.
60. Nolte E, McKee M. Does health care save lives? Avoidable mortality revisited. London: The Nuffield Trust; 2004.
61. Rutstein DD, Berenberg W, Chalmers TC, Child CG, III, Fishman AP, Perrin EB. Measuring the quality of medical care. A clinical method. *N Engl J Med* 1976; 294:582-588 [abstract].

## Tabelas e Figuras

Tabela 1 – Coeficientes de mortalidade por complicações agudas do diabetes *mellitus* no Brasil por sexo e região (com intervalo de confiança de 95%), ajustados por idade, no período de 1996 a 2002, por 100.000 habitantes

Região	Homens	Mulheres	Total
Norte	1,83 (1,70-1,95)	2,85 (2,69-3,01)	2,31 (2,21-2,41)
Nordeste	2,24 (2,17-2,31)	3,11 (3,02-3,19)	2,68 (2,62-2,73)
Sudeste	2,01 (1,95-2,06)	2,57 (2,51-2,64)	2,30 (2,26-2,35)
Sul	1,59 (1,51-1,68)	2,43 (2,32-2,53)	2,02 (1,95-2,09)
Centro-Oeste	1,97 (1,84-2,11)	3,20 (3,03-3,38)	2,56 (2,45-2,67)
Brasil	1,99 (1,96-2,03)	2,73 (2,69-2,77)	2,37 (2,34-2,40)

Tabela 2 – Coeficientes de mortalidade por complicações agudas do diabetes *mellitus* no Brasil por unidade da federação (com intervalo de confiança de 95%), ajustados por idade, no período de 1996 a 2002, por 100.000 habitantes

Unidade da Federação	Homens	Mulheres	Total
Ceará	1,17 (1,04-1,31)	1,77 (1,61-1,93)	1,47 (1,37-1,58)
Rio Grande do Sul	1,29 (1,17-1,41)	1,73 (1,60-1,87)	1,53 (1,44-1,62)
Santa Catarina	1,15 (1,00-1,31)	2,07 (1,86-2,28)	1,62 (1,49-1,75)
Maranhão	1,17 (1,04-1,31)	2,00 (1,80-2,20)	1,72 (1,59-1,86)

Amazonas	1,36 (1,12-1,60)	2,18 (1,88-2,48)	1,75 (1,56-1,94)
São Paulo	1,56 (1,50-1,63)	1,95 (1,88-2,03)	1,77 (1,72-1,82)
Tocantins	1,41 (1,04-1,78)	2,27 (1,79-2,74)	1,79 (1,49-2,08)
Acre	2,02 (1,38-2,67)	1,73 (1,13-2,33)	1,92 (1,48-2,36)
Piauí	1,72 (1,45-1,78)	2,40 (2,09-2,70)	2,05 (1,85-2,26)
Rio Grande do Norte	1,57 (1,32-1,83)	2,76 (2,43-3,09)	2,17 (1,96-2,38)
Mato Grosso do Sul	1,58 (1,29-1,88)	2,93 (2,53-3,33)	2,21 (1,96-2,45)
Pará	1,79 (1,61-1,97)	2,91 (2,68-3,14)	2,32 (2,18-2,47)
Mato Grosso	1,56 (1,30-1,82)	3,36 (2,97-3,76)	2,35 (2,12-2,58)
Minas Gerais	1,95 (1,84-2,06)	2,75 (2,61-2,88)	2,36 (2,27-2,45)
DF	2,02 (1,67-2,36)	2,85 (2,46-3,24)	2,44 (2,18-2,70)
Amapá	1,85 (1,18-2,53)	3,72 (2,76-4,68)	2,75 (2,17-3,33)
Rondônia	2,30 (1,87-2,73)	3,47 (2,92-4,01)	2,84 (2,50-3,19)
Paraná	2,19 (2,03-2,35)	3,56 (3,36-3,76)	2,86 (2,74-2,99)
Goiás	2,40 (2,17-2,64)	3,42 (3,14-3,70)	2,90 (2,72-3,08)
Espírito Santo	2,52 (2,22-2,83)	3,56 (3,20-3,93)	3,04 (2,81-3,28)
Bahia	2,66 (2,50-2,81)	3,60 (3,43-3,78)	3,13 (3,02-3,25)
Pernambuco	2,75 (2,55-2,96)	3,69 (3,46-3,91)	3,24 (3,09-3,39)
Rio de Janeiro	3,05 (2,90-3,21)	3,62 (3,46-3,79)	3,35 (3,24-3,47)
Paraíba	2,94 (2,63-3,25)	3,84 (3,50-4,19)	3,41 (3,18-3,65)
Alagoas	3,05 (2,70-3,40)	3,98 (3,58-4,37)	3,51 (3,25-3,77)
Sergipe	2,94 (2,51-3,38)	4,11 (3,61-4,62)	3,52 (3,19-3,85)
Roraima	6,86 (5,27-8,45)	10,76 (8,72-12,80)	8,63 (7,35-9,90)

---

Tabela 3 – Coeficientes de mortalidade por complicações agudas do diabetes *mellitus* no Brasil em menores de 40 anos por sexo e região (com intervalo de confiança de 95%), ajustados por idade, no período de 1996 a 2002, por 100.000 habitantes

Região	Homens	Mulheres	Total
Norte	0,32 (0,26-0,38)	0,27 (0,22-0,33)	0,30 (0,26-0,34)
Nordeste	0,42 (0,38-0,46)	0,40 (0,37-0,44)	0,41 (0,39-0,44)
Sudeste	0,45 (0,42-0,49)	0,43 (0,40-0,46)	0,44 (0,42-0,46)
Sul	0,30 (0,26-0,34)	0,34 (0,30-0,39)	0,32 (0,29-0,35)
Centro-Oeste	0,44 (0,36-0,51)	0,45 (0,38-0,53)	0,45 (0,39-0,50)
Brasil	0,41 (0,39-0,43)	0,40 (0,38-0,42)	0,41 (0,39-0,42)

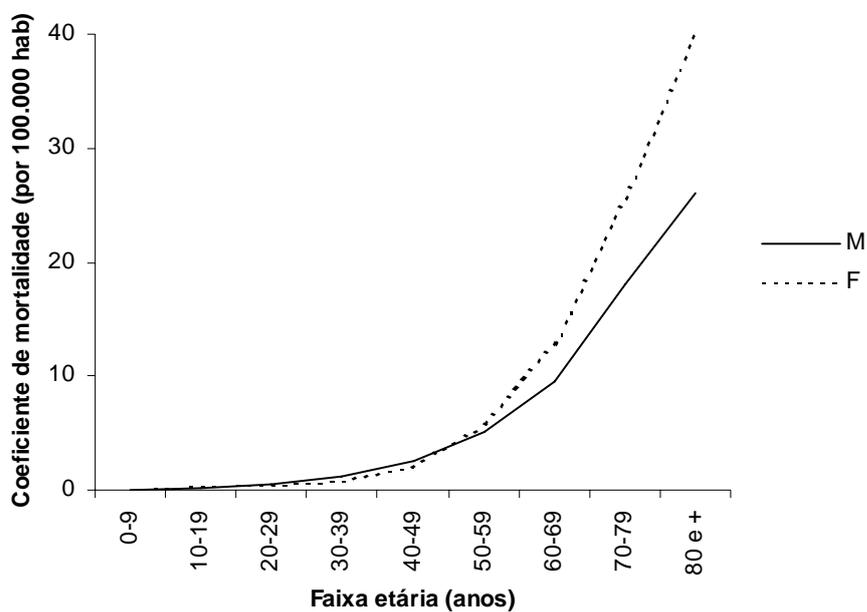


Figura 1 – Mortalidade por complicações agudas do diabetes *mellitus* no Brasil por faixa etária e sexo no período de 1996 a 2002

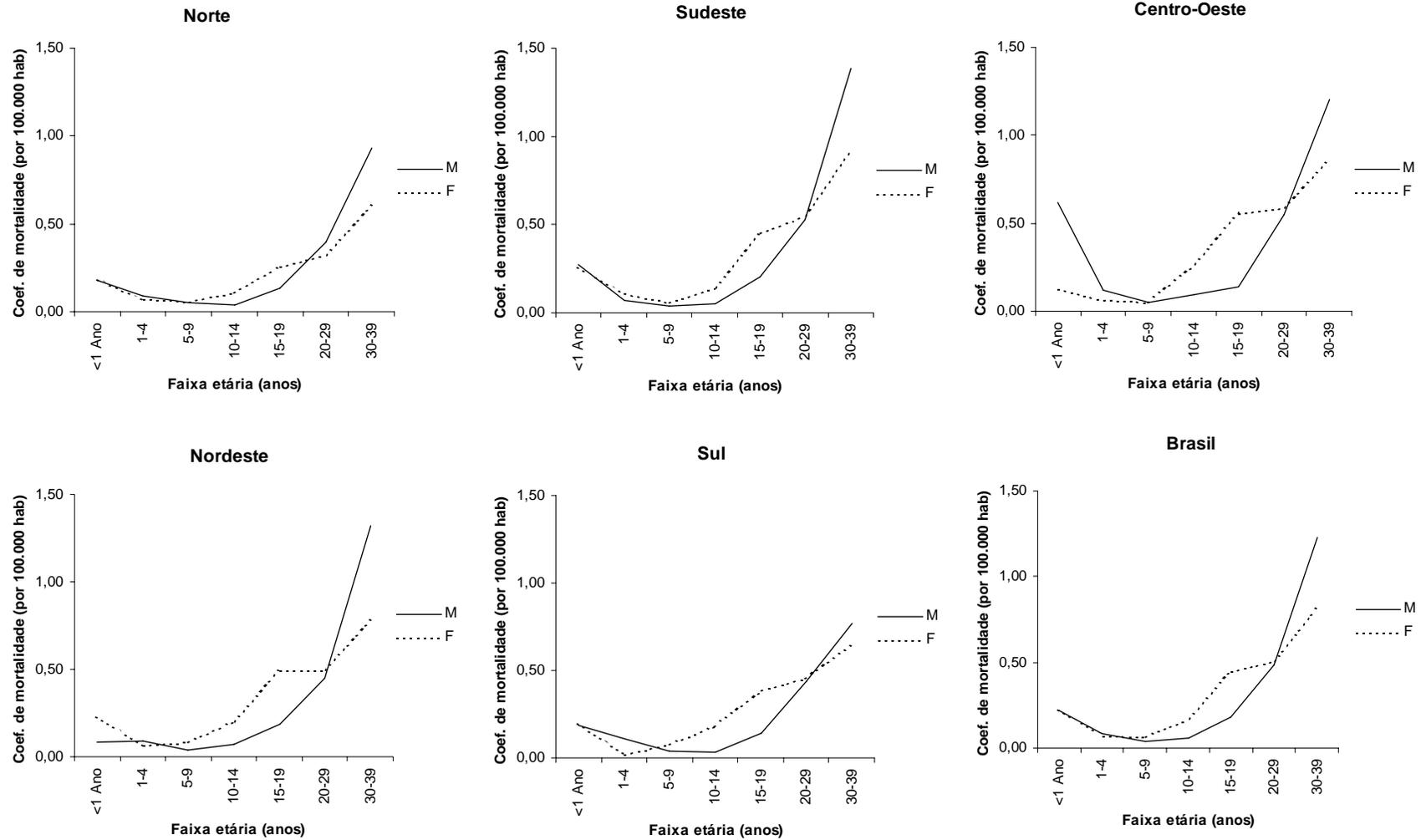


Figura 2 – Mortalidade por complicações agudas do diabetes *mellitus* no Brasil e em suas regiões por faixa etária e sexo até 40 anos, no período de 1996 a 2002

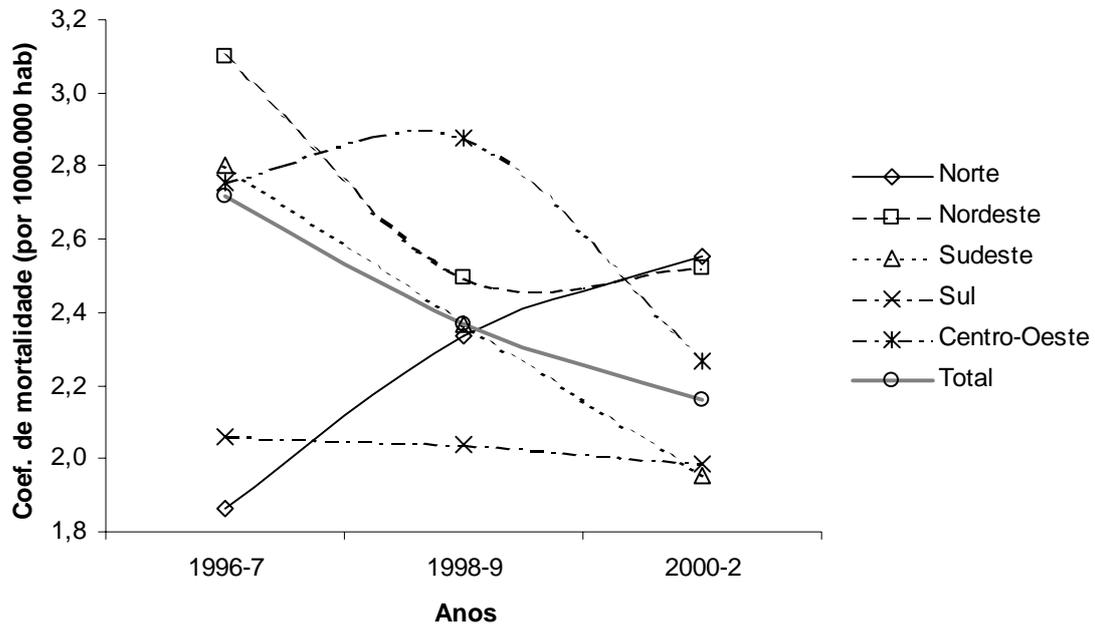


Figura 3 – Mortalidade por complicações agudas do diabetes *mellitus* no Brasil por região, ajustada por idade, entre 1996 e 2002

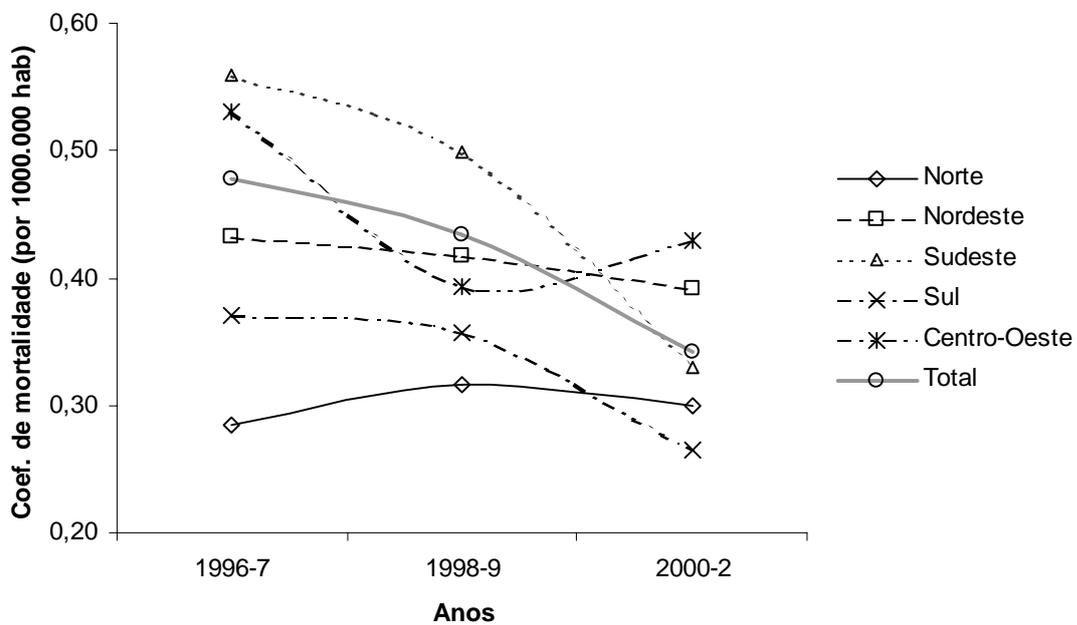


Figura 4 – Mortalidade por complicações agudas do diabetes *mellitus* no Brasil em menores de 40 anos por região, ajustada por idade, entre 1996 e 2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

PROJETO DE PESQUISA  
MORTALIDADE POR COMPLICAÇÕES AGUDAS DO  
DIABETES *MELLITUS* NO BRASIL

Aluno: André Klafke de Lima  
Orientadora: Maria Inês Schmidt  
Co-orientador: Bruce Bartholow Duncan

Porto Alegre, 03 de janeiro de 2006

## Introdução

As complicações agudas do *diabetes mellitus* (DM) compreendem a cetoacidose diabética (CAD), a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH) e a hipoglicemia, condições que resultam de uma disfunção da regulação do metabolismo dos carboidratos em curto prazo. Consistem em eventos graves, apresentando a CAD letalidade de 1 a 4% e a SHH, de 15 a 17%<sup>1-3</sup>.

Entretanto, aproximadamente dois terços dos episódios de complicações agudas são desencadeados por fatores evitáveis, como infecção, má adesão ao tratamento e tratamento inadequado do DM. Cerca de outros 20% ocorrem como manifestação inicial do DM, podendo ser satisfatoriamente tratados se houver facilidade de acesso a serviço de saúde. Apenas 15% dos episódios estão associados a eventos cardiovasculares ou outras doenças concomitantes<sup>2,4-7</sup>. Estudos promovendo reorganização da atenção à saúde da população diabética demonstraram na prática que é possível reduzir drasticamente a internação por esta causa através dessas ações<sup>8,9</sup>. Alguns estudos observacionais concluíram que houve redução na mortalidade por estas complicações ao longo do tempo<sup>10-14</sup>. Essas evidências sugerem que grande parte da mortalidade por complicações agudas do DM seja prevenível.

A mortalidade por esta causa assume importância particular nas primeiras décadas de vida. Nesta fase, ela é a causa mais freqüente de óbitos em diabéticos<sup>14-19</sup>, representa muitos anos potenciais de vida perdidos, e os fatores desencadeantes dos episódios raramente são graves<sup>20,21</sup>, o que facilita sua prevenção. Antes dos 25 anos de idade, essa mortalidade foi correlacionada inversamente com a expectativa de vida ao nascer e diretamente com a mortalidade infantil da população, o que sugere que seja indicativa da qualidade de saúde

populacional e esteja relacionada à qualidade da prestação de serviços de saúde para diabéticos e para a população geral <sup>22</sup>.

Levando em conta essas questões, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), entre as décadas de 1960 e 1980, definiu a mortalidade em diabéticos com menos de 45 anos como um evento sentinela e estabeleceu áreas de vigilância da ocorrência deste evento nos EUA <sup>23,24</sup>. Mais recentemente, o CDC, junto com outros órgãos governamentais norte-americanos, definiu mortalidade por CAD como um indicador para a vigilância do DM no país <sup>25</sup>.

É provável que fatos como modificação do Sistema de Saúde brasileiro <sup>26,27</sup>, reorganização da atenção à saúde <sup>28,29</sup> e instituição de políticas específicas para o DM no Brasil <sup>30</sup> tenham influenciado positivamente a situação de saúde da população diabética brasileira. Entretanto, para monitorizar o impacto dessas mudanças e orientar políticas para o futuro, é necessário o desenvolvimento de ferramentas de avaliação, como indicadores de saúde. Pelas características já descritas, a mortalidade por complicações agudas parece ser um bom indicador da atenção ao DM no Brasil.

Frente ao exposto acima e à escassez de dados sobre a mortalidade por essas complicações no Brasil, este estudo visa a descrever a frequência e tendência da mortalidade por complicações agudas do DM no Brasil entre 1996 e 2002 por faixa etária, sexo, região e unidade da federação, para avaliar seus usos e limitações como indicador de impacto da atenção ao DM no Brasil.

## **Objetivos**

### **Objetivo Principal**

- Descrever o coeficiente de mortalidade por complicações agudas do DM no Brasil no período de 1996 e 2002.

### **Objetivos Secundários**

- Descrever o coeficiente de mortalidade precoce por complicações agudas do DM, definida como mortalidade por esta causa antes dos 40 anos de idade.
- Descrever os coeficientes de mortalidade por complicações agudas do DM específicos por sexo, idade, unidade da federação, região e ano.
- Avaliar a utilidade e as limitações da mortalidade por esta causa como indicador de saúde para a população diabética brasileira.

## **Justificativa**

O MS do Brasil procura indicadores para avaliar e monitorizar as ações em saúde para a população diabética. A mortalidade por complicações agudas do DM apresenta características que possibilitam seu uso como indicador para esta finalidade, por consistir em um evento frequentemente evitável e apresentar correlação com a qualidade de saúde populacional <sup>22,31</sup>. Entretanto, não há informação sobre a mortalidade por esta causa em nível nacional, nem avaliação de sua utilidade e limitações como indicador de atenção à saúde da população diabética brasileira.

## Métodos

**Delineamento:** estudo ecológico exploratório misto (múltiplos grupos e série temporal) <sup>32</sup>.

**População:** todos os indivíduos residentes no território brasileiro nos anos de 1996 a 2002.

### Definições:

- Óbito por complicação aguda do DM: todo óbito ocorrido no período especificado, declarado e, conseqüentemente, registrado no Sistema de Informações de Mortalidade do Ministério da Saúde <sup>33</sup> contendo, no item “causa do óbito”, a categoria de três caracteres da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10<sup>a</sup> Revisão (CID-10) <sup>34</sup>
  - E10 – DM insulino-dependente,
  - E11 – DM não insulino-dependente,
  - E12 – DM relacionado com a desnutrição,
  - E13 – outros tipos especificados de DM ou
  - E14 – DM não especificado,

seguida pelas subdivisões de quarto caractere

- 0 – coma diabético com ou sem cetoacidose, coma diabético hiperosmolar, coma diabético hipoglicêmico ou coma hiperglicêmico SOE ou

- 1 – acidose diabética ou cetoacidose diabética sem menção de coma.
  
- Óbito precoce por complicações agudas do DM: todo óbito ocorrido antes dos 40 anos de idade que preencha os critérios acima.
  
- População anual do território brasileiro: população residente no território brasileiro determinada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) <sup>35</sup> nos anos correspondentes.
  
- Coeficiente de mortalidade por complicações agudas do DM: quociente do número de óbitos por complicações agudas do DM pela população do território brasileiro. Para o cálculo dos coeficientes específicos por sexo, faixa etária e local de residência, serão utilizados os óbitos e a população referentes à categoria da variável especificada. Não será utilizada a população sob risco de morrer por complicações agudas do DM (os diabéticos) no denominador devido à ausência de dados fidedignos sobre sua frequência no Brasil e porque o óbito por complicação aguda do DM pode ser a primeira manifestação reconhecida do DM.

**Variáveis:**

- Sexo

- Faixa etária: a idade será agrupada nas faixas etárias até 1 ano, de 1 a 4 anos, de 5 a 9 anos, de 10 a 14 anos, de 15 a 19 anos, de 20 a 29 anos, de 30 a 39 anos, de 40 a 49 anos, de 50 a 59 anos, de 60 a 69 anos, de 70 a 79 anos e maior ou igual a 80 anos.
- Região do país: região de residência no momento do óbito ou do recenseamento, conforme a divisão política do Brasil (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul).
- Unidade da federação: local de residência no momento do óbito ou do recenseamento, referente a um dos 26 estados brasileiros ou o Distrito Federal.
- Ano de ocorrência do óbito: serão analisados os anos de 1996 a 2002. Foi escolhido este período pela disponibilidade dos dados de mortalidade codificados pela CID-10 em declarações de óbito no território brasileiro.

### **Processamento e análise dos dados:**

Os dados sobre mortalidade estão disponíveis no endereço eletrônico do Sistema de Informações de Mortalidade do MS <sup>33</sup>. Através do programa Tab para Windows (TabWin) versão 3.2, do MS, serão tabulados os números absolutos de óbito por complicações agudas do DM no Brasil por sexo, faixa etária, região e unidade da federação para cada ano do período analisado. Os dados tabulados serão convertidos em planilhas Microsoft Excel. Os dados demográficos do Brasil para estas mesmas variáveis encontram-se disponíveis eletronicamente pelo IBGE <sup>35</sup> e também serão convertidos em planilhas Microsoft Excel.

Com estes dados, através do Microsoft Excel, serão calculados os coeficientes de mortalidade por complicações agudas do DM no Brasil por sexo, faixa etária, região e unidade da federação para cada ano e para o período, com seus respectivos intervalos de confiança. Também será calculada a razão de mortalidade proporcional por complicações agudas entre o total de óbitos por DM <sup>36</sup>. Os coeficientes de mortalidade serão ajustados para idade através de padronização direta <sup>31</sup> para comparação entre as regiões e unidades da federação, utilizando como padrão a população brasileira. Os intervalos de confiança serão calculados pelo método que utiliza o erro padrão do coeficiente <sup>36</sup>, e estimados para 95% de confiança. Os coeficientes de mortalidade anuais por complicações agudas do DM no Brasil e específicos por faixa etária no período serão convertidos para SPSS, onde será realizada regressão polinomial para descrever a relação entre taxa de mortalidade anual e tempo e taxa de mortalidade no período e faixa etária <sup>37,38</sup>. A razão de taxas será utilizada para a comparação de duas taxas, conforme método preconizado por Dever <sup>36</sup>, considerando nível de significância de 0,05.

## **Questões Éticas**

Os bancos de dados utilizados são de domínio público e estão disponíveis com acesso livre no endereço eletrônico <http://www.datasus.gov.br>.

## Cronograma Básico

	jan-mar 2005	abr-jun	jul	ago	set-nov	dez	jan 2006
Revisão da literatura	X	X					
Redação do projeto		X	X	X			
Defesa do projeto				X			
Obtenção dos dados				X			
Análise dos dados				X	X		
Redação do artigo			X	X	X		
Defesa preliminar						X	
Defesa final							X

## **Recursos Necessários**

Microcomputador com acesso à Internet, impressora, aplicativos Microsoft Word, Tab para Windows 3.2, Microsoft Excel e SPSS, acesso a biblioteca.

## **Referências Bibliográficas**

1. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24:1988-1996.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:131-153.
3. MacIsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, Tsalamandris C, Jerums G. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J* 2002; 32:379-385.
4. Casteels K, Mathieu C. Diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4:159-166.
5. Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Med Clin North Am* 2004; 88:1063-84, xii.
6. Snorgaard O, Eskildsen PC, Vadstrup S, Nerup J. Diabetic ketoacidosis in Denmark: epidemiology, incidence rates, precipitating factors and mortality rates. *J Intern Med* 1989; 226:223-228.

7. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:83-88.
8. Miller LV, Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a county-hospital setting. *N Engl J Med* 1972; 286:1388-1391.
9. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999; 22:7-9.
10. Marks H. Longevity and mortality of diabetics. *Am J Public Health Nations Health* 1965; 55:416-423.
11. Scibilia J, Finegold D, Dorman J, Becker D, Drash A. Why do children with diabetes die? *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 279:326-333.
12. Holman RC, Herron CA, Sincock P. Epidemiologic characteristics of mortality from diabetes with acidosis or coma, United States, 1970-78. *Am J Public Health* 1983; 73:1169-1173.
13. National Diabetes Surveillance System. Mortality due to Diabetic Ketoacidosis. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/mortalitydka/index.htm>. Acessado em 03/07/2005.
14. Nishimura R, Matsushima M, Tajima N, Agata T, Shimizu H, LaPorte RE. A major improvement in the prognosis of individuals with IDDM in the past 30 years in Japan. The Diabetes Epidemiology Research International Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19:758-760.

15. Sartor G, Dahlquist G. Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. *Diabet Med* 1995; 12:607-611.
16. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81:318-323.
17. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:466-471.
18. Schober E, Schneider U, Friedl HP, Unsinn K. Early mortality in childhood diabetes in Austria--a population based cohort study. *Eur J Pediatr* 1997; 156:15-17.
19. Warner DP, McKinney PA, Law GR, Bodansky HJ. Mortality and diabetes from a population based register in Yorkshire 1978-93. *Arch Dis Child* 1998; 78:435-438.
20. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:657-682.
21. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113:e133-e140.
22. Matsushima M, LaPorte RE, Maruyama M, Shimizu K, Nishimura R, Tajima N. Geographic variation in mortality among individuals with youth-onset diabetes mellitus across the world. DERI Mortality Study Group. *Diabetes Epidemiology Research International. Diabetologia* 1997; 40:212-216.

23. Bild D, Geiss LS, Teutsch SM, Gabella B, Hudspeth BA, Schubert RM et al. Sentinel health events surveillance in diabetes. Deaths among persons under age 45 with diabetes. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:999-1006.
24. Connell FA, Loudon JM. Diabetes mortality in persons under 45 years of age. *Am J Public Health* 1983; 73:1174-1177.
25. Indicators for chronic disease surveillance. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-6.
26. Brasil. Constituição: República Federativa do Brasil. Brasília: Centro Gráfico do Senado Federal; 1988.
27. Presidência da República, Congresso Nacional. Lei nº 8080. *Diário Oficial da União* 1990.
28. Andrade LO, Barreto IC, Fonseca CD. A Estratégia Saúde da Família. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani EJ, editors. *Medicina Ambulatorial: Conduas em Atenção Primária Baseadas em Evidências*.3. Porto Alegre: Artmed; 2004: 88-99.
29. Ministério da Saúde, Departamento de Atenção Básica. Atenção Básica e a Saúde da Família. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/dab/atencaobasica.php>. Acessado em 03/12/2005.
30. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/ADO/Miolo2002PDF.pdf>. Acessado em 24/11/2005.

31. Vermelho LL, Costa AJ, Kale PL. Indicadores de Saúde. In: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL, editors. Epidemiologia. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Ribeirão Preto: Atheneu; 2004: 33-55.
32. Medronho RA. Estudos Ecológicos. In: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL, editors. Epidemiologia. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Ribeirão Preto: Atheneu; 2004: 191-198.
33. Ministério da Saúde, Sistema de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/obtmmap.htm>. Acessado em 11/04/2004.
34. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/cid10.htm>. Acessado em 11/04/2004.
35. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censos Demográficos e Contagem Populacional. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibge/popmap.htm>. Acessado em 11/04/2004.
36. Dever GEA. Medidas Epidemiológicas. In: Dever GEA, editor. A Epidemiologia na Administração dos Serviços de Saúde. São Paulo: Pioneira; 1988: 73-107.
37. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Straight-Line Regression Analysis. In: Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, editors. Applied regression analysis and other multivariable methods.2. Boston: PWS-KENT Publishing Company; 1988: 41-79.

38. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Polynomial Regression. In: Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, editors. Applied regression analysis and other multivariable methods.2. Boston: PWS-KENT Publishing Company; 1988: 228-250.