

MARILZA VIEIRA CUNHA RUDGE¹

MANOEL JOÃO BATISTA CASTELO GIRÃO²

GRUPO ACADÊMICO DIABETE E GRAVIDEZ -
CLÍNICO E EXPERIMENTAL³

GRUPO ACADÊMICO ASPECTOS CLÍNICOS,
MOLECULARES E GÊNICOS DA INCONTINÊNCIA
URINÁRIA FEMININA⁴

Diabete gestacional e incontinência urinária: interação entre a Ginecologia e a Obstetrícia

*Gestational diabetes and urinary incontinence:
the interaction of Gynecology and Obstetrics*

Editorial

A Ginecologia e a Obstetrícia continuam como uma mesma especialidade médica, mas cada vez mais se distanciam nas suas pesquisas e objetivos clínicos. Muitas vezes, considera-se que algumas doenças ginecológicas, como a incontinência urinária (IU), iniciam durante a gestação e são agravadas pela via de parto. Esse aspecto é cada vez mais difundido, e a cesárea acaba sendo encarada como a cirurgia que previne a IU. Achados clínicos de elevada prevalência de IU em mulheres com diabete *mellitus* gestacional (DMG), dois anos antes e com parto cesárea prévio, evidenciam que é necessário aprofundar o conhecimento dessa associação: diabete gestacional prévio e IU. Por conta desses achados clínicos, dois grupos de pesquisa do CNPq, de duas diferentes universidades do país, uniram-se e iniciaram pesquisas translacionais em parceria: Grupo acadêmico Diabete e Gravidez – Clínico e Experimental (UNESP) e Grupo acadêmico Aspectos clínicos, moleculares e gênicos da incontinência urinária feminina (UNIFESP).

Estado atual da literatura

O século XX testemunhou a mudança do acompanhamento da gestante diabética. No início do século, as diabéticas morriam precocemente, sofriam de infertilidade e raramente tinham gravidez a termo com sucesso. O advento da insulina em 1922 aboliu a morte materna e, ao longo do século passado, todo esforço foi feito para aprimorar o resultado perinatal. A primeira preocupação foi com o momento do parto e, posteriormente, com as complicações perinatais decorrentes da hiperglicemia intrauterina como a macrosomia fetal¹. A classificação clínica de White² estabeleceu relação direta entre a gravidade do quadro clínico materno e o momento do parto e foi fundamental para redução da morte perinatal. Em decorrência, houve aumento significativo das taxas de cesárea nessa população³. Apesar de todo esforço ainda nos dias de hoje, a morte perinatal – excluídos os casos de malformação congênita – é mais elevada que a encontrada na população de não diabéticas⁴. No século XXI, a literatura está voltada para a solução do problema das malformações fetais e da epidemia de diabete e obesidade no mundo que vem repercutindo no aumento das gestações complicadas por diabete.

O número total de pessoas com diabete é projetado para crescer de 171 milhões em 2000 para 366 milhões em 2030. Essa elevação acompanha o crescimento e o envelhecimento

Correspondência:

Marilza Vieira Cunha Rudge
Faculdade de Medicina de Botucatu,
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Distrito de Rubião Júnior
CEP: 18618-970 – Botucatu (SP), Brasil

Recebido

02/05/11

Aceito com modificações

25/05/11

¹ Professora Titular da Faculdade de Medicina de Botucatu e Pró-Reitora de Pós-Graduação da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

² Professor Titular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

³ Grupo de Pesquisa Diabete e Gravidez: Clínico e experimental

Coordenador: Marilza Vieira Cunha Rudge

Participantes: Iracema Mattos Paranhos Calderon, Débora Cristina Damasceno, Adriano Dias, Angélica Mércia Pascon Barbosa, Selma Maria Michelin Matheus, Sérgio Luís Felisbino (Professores da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP), Fernanda Piculo e Gabriela Marini (Pós-graduandas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP).

⁴ Grupo de Pesquisa: Aspectos clínicos, moleculares e gênicos da incontinência urinária feminina

Coordenador: Manoel João Batista Castelo Girão

Participantes: Marair Gracilo Ferreira Sartori, Rodrigo Aquino de Castro (Professores da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP), Claudia Takano (Pesquisadora da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP), Carolina Cunha, Michelle Zampieri (Discentes de Doutorado da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP).

populacional, a urbanização e o aumento da prevalência de obesidade e de sedentarismo⁵. Esse crescimento da população de diabéticos no mundo deverá não só aumentar a sua associação com a gestação como também alterar a proporção de diabéticas clínicas e gestacionais.

Em 2010, a *United Nations General Assembly* (UNGA) publicou uma resolução sobre a importância das doenças não comunicáveis (NCD, do inglês *non-communicable diseases*) entre as quais está incluído o diabetes. Essa resolução tem significado histórico na saúde global, pois essas NCDs são responsáveis por enorme sofrimento humano, morte prematura e sério impacto negativo socioeconômico⁶. É também evidente que o diabetes e as outras NCDs têm dificultado a realização do *Millennium Development Goals* (MDGs). As NCDs são relatadas pelo Fórum Econômico Mundial como sendo o principal risco macroeconômico em nível global⁷.

O diabetes *mellitus* (DM) afeta múltiplos sistemas orgânicos, incluindo o sistema urinário em aproximadamente metade dos pacientes diabéticos e dos que apresentam apenas hiperglicemia. Vários estudos epidemiológicos vêm apontando o aumento de risco (50 a 200% mais comum) de IU entre mulheres com DM tipo 2 em comparação às mulheres com níveis normais de glicose⁸. Inúmeros são os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da IU, porém a associação com o diabetes é de grande interesse atualmente. Por outro lado, é elevada a ocorrência de IU na gestação, com prevalência de 63,3% entre 500 gestantes do interior do Estado de São Paulo⁹.

A associação diabetes tipo 2 e IU em mulheres, além da alta prevalência, é dispendiosa, com implicações importantes no sistema de saúde público e privado. Cada uma dessas condições isoladamente envolve enorme contingente de mulheres, com custo estimado de milhões de dólares. Os custos relacionados à IU são maiores, inclusive, do que os custos diretos do tratamento do câncer de mama, ovário, colo do útero e outras neoplasias uterinas¹⁰.

Vários estudos epidemiológicos mostram que a IU é 50 a 200% mais comum em mulheres com DM tipo 2 em comparação às euglicêmicas¹¹⁻¹³. Também existem evidências na literatura de que as mulheres no período pré-diabético têm alto risco de desenvolver IU. No *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES-2001-2002), ficou evidenciado que as mulheres com glicemia de jejum discretamente alterada apresentavam elevada prevalência de IU, similarmente às mulheres com DM tipo 2 (33,4 e 35,4%), e significativamente maior que as com glicemia de jejum normal (16,8%)⁸. Alguns autores sugerem que a IU é uma consequência mais comum da hiperglicemia do que outras complicações microvasculares como retinopatia, neuropatia ou nefropatia^{10,14}. Apesar disso, existe número limitado de estudos sobre IU em mulheres com diabetes^{15,16}.

A falta de conhecimento da associação entre diabetes e IU decorre da ausência de tratamentos específicos, dificuldades financeiras e falta de discussão da IU com médicos e com outras pacientes. Na verdade, existem crenças de que não se trata de uma associação e sim que a perda urinária é decorrente da poliúria ou do próprio envelhecimento. Os médicos devem estar alertos para IU nas diabéticas, porque, com frequência, não é reconhecida e, em decorrência, é subtratada¹⁷.

Diabete na gestação e incontinência urinária

A associação entre o DMG e o aumento da prevalência de IU e disfunção muscular do assoalho pélvico foi claramente demonstrada por Barbosa et al.¹⁸, que concluíram que a prevalência de IU gestacional e IU dois anos pós-parto foi significativamente mais elevada entre mulheres com DMG do que entre gestantes normoglicêmicas. A análise multivariada demonstrou que o DMG foi um fator de risco independente para a ocorrência de IU gestacional. Também foi evidenciado que as gestantes com DMG prévio têm fraqueza muscular do assoalho pélvico dois anos após parto cesárea.

Kim et al.¹⁹ também verificaram que metade das mulheres com DMG reportaram incontinência frequente durante a gestação, e 28% relataram que essa IU afetava sua atividade diária. Concluíram que a IU de esforço é comum entre mulheres com DMG e parece não estar associada com os níveis de atividade física ou índice de massa corpórea. O DM também esteve associado com disfunção vesical, como anormalidades sensoriais que resultam em prejuízo na sensibilidade vesical, aumento da complacência e do volume residual; IU; disfunção sexual em mulheres, com diminuição do desejo, dor e inadequada lubrificação²⁰.

Esses relatos da associação do DMG e IU são relativamente recentes, pouco conhecidos e pouco valorizados pela classe médica, talvez pelo fato de os sintomas urinários serem comuns na gestação. Em nosso ponto de vista, o obstetra precisa reconhecer que a IU nas gestantes é um problema médico e não está relacionado à modificação gravídica do aparelho urinário. Os pesquisadores devem ter claro que essa associação diabetes-IU deve ser uma área para futuros estudos epidemiológicos, pesquisa básica, tratamentos efetivos e estratégias de prevenção.

Apesar das evidências para a ligação entre diabete e IU, pouco se conhece sobre os mecanismos pelos quais o diabete leva à IU. A pesquisa translacional poderá explicar a influência do diabete sobre a continência urinária.

Pesquisa translacional

A indução do diabete grave experimental já se encontra bem estabelecida, inclusive na gestação²¹, e muitos estudos vêm comprovando a sua repercussão no trato urinário inferior de modelos animais.

Ratas diabéticas com glicemia maior que 300 mg/dL (6-8 semanas de indução) tiveram aumento significativo na capacidade vesical e no intervalo intercontrátil, danos extensos no esfíncter uretral externo, atrofia do septo uretrovaginal e aumento na deposição de colágeno entre as fibras do músculo estriado. A IU foi mais severa e a recuperação dos danos gerados pela distensão vaginal foi retardada no grupo diabético. Os autores sugerem que o DM está relacionado com o acúmulo de radicais livres, com produtos da glicação avançada e isquemia, que podem interagir ou serem fatores independentes para gerar as disfunções do trato urinário inferior²².

O DM teve efeitos na bexiga e uretra de ratas seis semanas após a indução, com diminuição da sensibilidade vesical, aumento da capacidade vesical, aumento do volume residual e prejuízo na contratilidade do detrusor. Após 20 semanas, foi verificada atrofia no esfíncter externo, a qual foi relacionada com a polineuropatia encontrada no DM²³. Outros estudos verificaram que o diabete induziu mudanças tempo-dependentes na densidade de nervos e vasos nos tecidos da bexiga²⁴ e reduziu significativamente a massa muscular dos músculos sóleo, plantar e gastrocnêmico em ratas, sendo considerado exemplo de miopatia diabética²⁵.

Marini, em 2010, avaliou as alterações morfológicas das fibras musculares estriadas tipos I e II da uretra de ratas prenhes diabéticas submetidas à cesárea e verificou que o grupo diabético apresentou: adelgaçamento, atrofia, desorganização e rompimento associado à perda de localização anatômica normal das fibras rápidas e lentas e diminuição na proporção de fibras rápidas, concluindo que a associação entre diabete e prenhez danificou o músculo estriado uretral e alterou a composição e a distribuição das fibras tipo I e II²⁶.

Concluimos que, apesar da alta prevalência de IU em diabéticas na gestação e fora dela, muitas mulheres não revelam sua incontinência para os clínicos e mesmo as que se queixam recebem a explicação mais simples atribuída à poliúria causada pelo próprio DM. Trata-se de um conhecimento recente, deste século, a associação entre DMG e IU, e sua relevância ainda não está estabelecida. A ciência e a própria Medicina caminham assim: primeiro se observa o fenômeno, posteriormente se analisa sua importância, para depois avaliar a necessidade de tratamento e profilaxia. O fenômeno está comprovado. Sua importância deve ser estudada em modelos experimentais e em observações clínicas durante a gestação, avaliando-se a repercussão materna e perinatal. O profissional de saúde deve estar atento a esse novo parâmetro e procurar analisá-lo de forma mais pormenorizada, para que medidas profiláticas e terapêuticas sejam estabelecidas.

Há necessidade de delinear a cronologia da relação entre DMG e as complicações vesicais, a relação entre o diabete controlado e a incidência de incontinência e modalidades de tratamento efetivo para pacientes diabéticos com sintomas no trato urinário inferior e estratégias de prevenção.

A associação de grupos de pesquisa “diabete e gravidez” com “incontinência urinária”, de diferentes universidades, é o norte que vem direcionando o aprofundamento das pesquisas translacionais e de *trials* com intervenção nas gestantes diabéticas no Brasil.

A gestação é uma “janela de oportunidade” para a identificação das mulheres de risco para o desenvolvimento futuro de diabete e é também o momento na vida da mulher para prever a ocorrência futura de IU. O diabete gestacional representa a interação anônima, desconhecida, não caracterizada clinicamente e que parece ser um modelo promissor para o rastreamento da associação diabete e IU.

Referências

1. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams obstetrics. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1359-81.
2. White P. Classic pages in obstetrics and gynecology. Pregnancy complicating diabetes. Am J Med. 1949;7:609-16.
3. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Rodrigues MA. Diabetes and experimental pregnancy in rats: course of maternal blood glucose levels and its repercussions on the blood glucose levels and pancreas of newborn pups. Braz J Med Biol Res. 1995;28(2):219-25.

4. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10-year analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50(2):108-12.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
6. United Nations. General Assembly [Internet]. Resolution 64/265. Prevention and control of non-communicable diseases. New York: United Nations; 2010 [cited 2011 jul 25]. Available at: <http://www.un.org/en/ga/64/resolutions.shtml>
7. World Economic Forum. Global risks 2010: a global risk network report [Internet]. Geneva: World Economic Forum; 2010 [cited 2011 Feb 12]. Available from: http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2010.pdf
8. Brown JS, Vittinghoff E, Lin F, Nyberg LM, Kusek JW, Kanaya AM. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in women with type 2 diabetes and impaired fasting glucose: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2002. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1307-12.
9. Martins G, Soler ZA, Cordeiro JA, Amaro JL, Moore KN. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in healthy pregnant Brazilian women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2010;21(10):1271-7.
10. Phelan S, Grodstein F, Brown JS. Clinical research in diabetes and urinary incontinence: what we know and need to know. *J Urol.* 2009;182(6 Suppl):S14-7.
11. Waetjen LE, Liao S, Johnson WO, Sampsel CM, Sternfield B, Harlow SD, et al. Factors associated with prevalent and incident urinary incontinence in a cohort of midlife women: a longitudinal analysis of data: study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol.* 2007;165(3):309-18.
12. Ebbesen MH, Hannestad YS, Midthjell K, Hunskaar S. Diabetes and urinary incontinence - prevalence data from Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;4:1-7.
13. Lawrence JM, Lukacz ES, Liu IL, Nager CW, Luber KM. Pelvic floor disorders, diabetes, and obesity in women: findings from the Kaiser Permanente Continence Associated Risk Epidemiology Study. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2536-41.
14. Phelan S, Kanaya AM, Subak LL, Hogan PE, Espeland MA, Wing RR, et al. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in overweight and obese diabetic women: action for health in diabetes (look ahead) study. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1391-7.
15. Kinchen KS, Burgio K, Diokno AC, Fultz NH, Bump R, Obenchain R. Factors associated with women's decisions to seek treatment for urinary incontinence. *J Womens Health (Larchmt).* 2003;12(7):687-98.
16. Shaw C, Brittain K, Tansey R, Williams K. How people decide to seek health care: a qualitative study. *Int J Nurs Stud.* 2008;45(10):1516-24.
17. Doshi AM, Van Den Eeden SK, Morrill MY, Schembri M, Thom DH, Brown JS. Women with diabetes: understanding urinary incontinence and help seeking behavior. *J Urol.* 2010;184(4):1402-7.
18. Barbosa AMP. Prevalência e fator de risco para incontinência urinária e disfunção do assoalho pélvico dois anos após Diabetes Mellito gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(4):220.
19. Kim C, McEwen LN, Sarma AV, Piette JD, Herman WH. Stress urinary incontinence in women with a history of gestational diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt).* 2008;17(5):783-92.
20. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553-79.
21. Kiss AC, Lima PH, Sinzato YK, Takaku M, Takeno MA, Rudge MV, et al. Animal models for clinical and gestational diabetes: maternal and fetal outcomes. *Diabetol Metab Syndr.* 2009;1(1):21.
22. Kim JH, Huang X, Liu G, Moore C, Bena J, Damaser MS, et al. Diabetes slows the recovery from urinary incontinence due to simulated childbirth in female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(2):R950-5.
23. Liu G, Lin YH, Yamada Y, Daneshgari F. External urethral sphincter activity in diabetic rats. *NeuroUrol Urodyn.* 2008;27(5):429-34.
24. Liu G, Li M, Vasanji A, Daneshgari F. Temporal diabetes and diuresis-induced alteration of nerves and vasculature of the urinary bladder in the rat. *BJU Int.* 2011;107(12):1988-93.
25. Krause MP, Riddell MC, Gordon CS, Imam SA, Cafarelli E, Hawke TJ. Diabetic myopathy differs between Ins2Akita+/- and streptozotocin-induced Type 1 diabetic models. *J Appl Physiol.* 2009;106(5):1650-9.
26. Marini G. Alterações morfológicas das fibras tipos I e II do músculo estriado uretral de ratas prenhes diabéticas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(3):150.

Grupos de pesquisa envolvidos:

| | |
|---|--|
| <p>Grupo acadêmico Diabete e gravidez – Clínico e Experimental (Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP). Marilza Vieira Cunha Rudge – Professora Titular Débora Cristina Damasceno – Pesquisadora Iracema Mattos Paranhos Calderon – Professora Adriano Dias – Professor Angélica Mércia Pascon Barbosa – Professora Selma Maria Michelin Matheus – Professora Sérgio Luís Felisbino – Professor Gabriela Marini – Aluna de Doutorado Fernanda Piculo – Aluna de Mestrado</p> | <p>Grupo acadêmico Aspectos clínicos, moleculares e gênicos da incontinência urinária feminina (Escola Paulista de Medicina-UNIFESP). Manoel João Batista Castello Girão – Professor Titular Marair Gracia Ferreira Sartori – Professora Rodrigo Aquino de Castro – Professor Claudia Takano – Pesquisadora Carolina Cunha – Aluna de Doutorado Michelle Zampieri – Aluna de Doutorado</p> |
|---|--|