

DIRETRIZES SBD | 2015-2016

2015-2016

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes

# Sumário

## **Parte 1 | Princípios Básicos, Avaliação e Diagnóstico do Diabetes Mellitus, 1**

- Epidemiologia e Prevenção, 3
- Classificação Etiológica, 7
- Métodos e Critérios para o Diagnóstico, 11
- Análise dos Marcadores de Resistência à Insulina na Clínica Diária, 13
- Avaliação do Controle Glicêmico, 19
- Métodos para Avaliação do Controle Glicêmico, 25
- Monitoramento da Glicemia na Doença Renal Crônica, 33
- Gerenciamento Eletrônico do Diabetes | Uso da Tecnologia para Melhor Controle Metabólico do Diabetes, 40
- Diabetes Mellitus Tipo 2 no Jovem, 51
- Síndrome Metabólica em Crianças e Adolescentes, 58
- Alvos no Controle Clínico e Metabólico de Crianças e Adolescentes com Diabetes Mellitus Tipo 1, 62
- Diabetes Mellitus Gestacional | Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento Pós-Gestação, 69
- Disglicemias na Gestação | Recomendações para Preparo e Acompanhamento da Mulher com Diabetes durante a Gravidez, 74
- Avaliação da Função Endotelial e Marcadores Laboratoriais de Estresse Oxidativo no Diabetes, 82
- Transtornos Alimentares | Diagnóstico e Conduta, 87
- Princípios para Orientação Nutricional no Diabetes Mellitus, 91
- Hemoglobina Glicada | Manifestações Clínicas, 111
- Memória Metabólica e Epigenética, 118

## **Parte 2 | Complicações, Doenças Relacionadas e Decorrentes do Diabetes Mellitus, 123**

- Diagnóstico da Doença Coronariana Silenciosa, 125
- Retinopatia Diabética, 129
- Neuropatia Diabética, 133
- Diagnóstico Precoce do Pé Diabético, 137
- Doença Renal do Diabetes, 150
- Crises Hiperglicêmicas Agudas, 166
- Diabetes e Substâncias Antipsicóticas, 172
- Doença Arterial Obstrutiva Periférica | Avaliação e Conduta, 177
- Manifestações Reumatológicas, 184
- Diabetes e Doença Periodontal, 190
- HIV, Diabetes e Lipodistrofia, 196
- Depressão | Diagnóstico e Conduta, 201
- Diabetes e Alterações Cognitivas | Mecanismos e Conduta, 207
- Diabetes Mellitus Pós-Transplante, 211
- Infecções no Paciente com Diabetes, 214

## **Parte 3 | Tratamento do Diabetes Mellitus e suas Complicações, 221**

- Educação em Diabetes, 223
- Como Prescrever o Exercício no Tratamento do Diabetes Mellitus, 230
- Medicamentos no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 | Como Selecioná-los de acordo com as Características Clínicas dos Pacientes, 236
- Uso da Insulina no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1, 243

Uso da Insulina no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2, 250

Práticas Seguras para o Preparo e Aplicação de Insulina, 256

Indicações e Uso da Bomba de Infusão de Insulina, 267

Tratamento Combinado | Fármacos Orais e Insulina no Diabetes Mellitus Tipo 2, 272

Uso de Antiagregantes Plaquetários, 279

Tratamento de Crianças e Adolescentes com Diabetes Mellitus Tipo 1, 284

Tratamento de Pacientes Idosos, 294

Tratamento da Hipertensão Arterial, 301

Tratamento de Dislipidemia Associada ao Diabetes Mellitus, 307

Prevenção Primária e Secundária da Doença Macrovascular, 314

Tratamento com Insulina em Pacientes Internados, 317

Preparo Pré e Pós-Operatório do Paciente com Diabetes Mellitus, 320

Cirurgia Bariátrica, 324

Transplante de Pâncreas, 329

Transplante de Células-Tronco, 331

Indicação de Vacinas, 335



O GEN | Grupo Editorial Nacional, a maior plataforma editorial no segmento CTP (científico, técnico e profissional), publica nas áreas de saúde, ciências exatas, jurídicas, sociais aplicadas, humanas e de concursos, além de prover serviços direcionados a educação, capacitação médica continuada e preparação para concursos. Conheça nosso catálogo, composto por mais de cinco mil obras e três mil e-books, em [www.grupogen.com.br](http://www.grupogen.com.br).

As editoras que integram o GEN, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Engenharia, Enfermagem, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

# 2015-2016

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes

- Os autores deste livro e a AC FARMACÊUTICA LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, e *todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. *Adicionalmente, os leitores podem buscar por possíveis atualizações da obra em <http://gen-io.grupogen.com.br>.*
- Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

- Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Copyright © 2016 by – Sociedade Brasileira de Diabetes

**AC FARMACÊUTICA LTDA.**

**Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional**

Travessa do Ouvidor, 11

Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040

Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896

[www.acfarmaceutica.com.br](http://www.acfarmaceutica.com.br) | [www.grupogen.com.br](http://www.grupogen.com.br) | [editorial.saude@grupogen.com.br](mailto:editorial.saude@grupogen.com.br)

Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da AC FARMACÊUTICA LTDA.

- Editoração eletrônica: Adielson Anselme

- Ficha catalográfica

---

D635 Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) / Adolfo Milech...[et. al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.  
il.

ISBN 978-85-8114-307-1

1. Diabetes Mellitus. 2. Diabetes - Diagnóstico. 3. Diabetes - Tratamento. I. Milech, Adolfo. II. Oliveira, José Egidio Paulo de. III. Vencio, Sérgio.

15-25971

CDD: 616.462

CDU: 616.379-008.64

---

# SBD

## Sociedade Brasileira de Diabetes

### DIRETORIA | GESTÃO 2015-2016

**Presidente**

Walter José Minicucci

Endereço:

Rua Afonso Braz, 579

conjuntos 72/74

Vila Nova Conceição

São Paulo – SP

CEP 04511-011

**Vice-Presidentes**

Hermelinda Cordeiro Pedrosa

Luiz Alberto Andreotti Turatti

Marcos Cauduro Troian

Rosane Kupfer

Ruy Lyra da Silva Filho

**Primeiro Secretário**

Domingos Augusto Malerbi

**Segundo Secretário**

Luiz Antonio de Araujo

**Tesoureiro**

Antonio Carlos Lerario

**Segundo Tesoureiro**

Edson Perrotti dos Santos

**Conselho fiscal**

Antonio Carlos Pires

Denise Reis Franco

Levimar Rocha Araújo

**Suplente**

Raimundo Sotero de Menezes Filho

### ORGANIZADORES

José Egidio Paulo de Oliveira

Sérgio Vencio

## AUTORES

Adolpho Milech  
 Adriana Perez Angelucci  
 Airton Golbert  
 Alessandra Matheus  
 Alexandre José Faria Carrilho  
 Ana Claudia Ramalho  
 Ana Cristina Braccini de Aguiar  
 Ana Maria Calabria Cardoso  
 Anelena Soccal Seyffarth  
 Anita Sachs  
 Anna Paula Camargo  
 Antonio Carlos Lerario  
 Antonio Carlos Pires  
 Antonio R. Ferreira  
 Antonio Roberto Chacra  
 Augusto Pimazoni Netto  
 Balduino Tschiedel  
 Belmiro Gonçalves Pereira  
 Bernardo Léó Wajchenberg  
 Brenno Astiarraga  
 Bruno Geloneze  
 Camila Barcia  
 Carlos Antonio Negrato  
 Carlos Eduardo Barra Couri  
 Carlos Eduardo Virgini Magalhães  
 Caroline Kaercher Kramer  
 Celeste Elvira Viggiano  
 Charles André  
 Cláudia Lúcia Barros de Castro  
 Claudia Mauricio Pieper  
 Cláudio Gil S. Araújo  
 Cristiane Bauermann Leitão  
 Daniel Deluiz  
 Daniel Laguna Neto  
 Daniela de Almeida  
 David Isaac  
 Débora B. Araujo de Pina Cabral  
 Debora Bohnen Guimarães  
 Deise Regina Baptista  
 Denise Reis Franco  
 Durval Damiani  
 Edgard D'Ávila Niclewicz  
 Eduarda de Oliveira Sá  
 Eduardo Vera Tibiriçá  
 Elaine Christine Dantas Moisés  
 Elza Muscelli  
 Fabrício Junqueira de Melo  
 Fernanda Castelo Branco  
 Fernanda Mazza  
 Fernando César Robles  
 Gerson Canedo de Magalhães  
 Gisele Rossi Goveia  
 Graça Maria de Carvalho Camara  
 Graziela Coelho Amato Spadão  
 Hermelinda Cordeiro Pedrosa  
 Iracema Calderon de Andrade  
 Ivan dos Santos Ferraz  
 Janice Sepulveda Reis  
 João Felipe Mota  
 João Roberto de Sá  
 Jorge Eduardo da Silva Soares Pinto  
 Jorge Luiz Gross  
 José Carlos da Lima Júnior  
 José Egidio Paulo de Oliveira  
 José Petronio Lourenço Dias  
 Kariane Aroeira Krinas Davison  
 Laércio Joel Franco  
 Leão Zagury  
 Leida Reny Borges Bressane  
 Lenita Zajdenverg  
 Letícia Campos  
 Levimar Rocha Araújo  
 Livia Ferreira da Costa  
 Luciana Bruno  
 Luciano Oliveira  
 Luis Eduardo P. Calliari  
 Luis Henrique Canani  
 Marcelo Bertolucci  
 Marcia Camargo de Oliveira  
 Marcia Nery  
 Márcia Puñales  
 Márcio C. Mancini  
 Marcio Krakauer  
 Marcio Miname  
 Marco André Mezzasalma  
 Marco Antonio Brasil  
 Marcos Antônio Tambascia  
 Marcos Ávila  
 Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima  
 Maria Gabriela Secco Cavicglioli  
 Maria Goretti Burgos  
 Maria Isabel Favaro  
 Maria Lucia Giannella  
 Maria Regina Torloni  
 Maria Tereza Zanella  
 Marília de Brito Gomes  
 Mario Saad  
 Maristela Bassi Strufald  
 Marlene Merino Alvarez  
 Mauricio Levy Neto  
 Mauro Sancovski  
 Mauro Scharf  
 Melanie Rodacki  
 Milton César Foss  
 Mirela Jobim de Azevedo  
 Monica Gabbay  
 Monica Oliveira  
 Nanci Silva  
 Nelson Rassi  
 Paula M. Pascali  
 Paula Maia  
 Paulo Morales  
 Raul Dias Santos  
 Regina Célia Santiago Moisés  
 Renan Montenegro Junior  
 Renata Maria Noronha  
 Renata Szundy Berardo  
 Roberta Arnoldi Cobas  
 Roberto Luiz Zagury  
 Roseli Sinkvicio Monteiro de Barros  
 Rezende  
 Rosiane Mattar  
 Rosita Gomes Fontes  
 Ruy Lyra da Silva Filho  
 Sandra Pinho Silveiro  
 Saulo Cavalcanti  
 Sergio Atala Dib  
 Sérgio Vencio  
 Sharon Nina Admoni  
 Silmara Leite  
 Silvana Emilia Speggorin  
 Silvia Ramos  
 Sonia Aurora Alves Grossi  
 Sonia de Castilho  
 Sonia Fusaro  
 Tarcila Beatriz Ferraz de Campos  
 Valeria Diniz Duarte Piliakas  
 Vieira Francisco  
 Walter José Minicucci



# Apresentação

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) lança anualmente as Diretrizes com o objetivo de acompanhar os novos conhecimentos científicos na área de Diabetologia e entregar à sociedade médica o que há de mais atual no tema. Esse ano não foi diferente; escrita por profissionais com grande experiência clínica e conhecimento acadêmico, sob coordenação editorial dos Drs. José Egidio Paulo de Oliveira e Sérgio Vencio, a obra está se tornando uma ferramenta cada vez mais importante para discutir temas relacionados ao diabetes, tanto no meio acadêmico como em hospitais e ambulatórios médicos, e conta com a difusão e o apoio da indústria, parceira nessa ação educativa. A cada ano, ao receber o reconhecimento de médicos e profissionais da saúde quanto à qualidade e à atualidade da informação disponibilizada nas Diretrizes, nós, da SBD, temos certeza de estarmos contribuindo com os objetivos da Sociedade de trazer aperfeiçoamento profissional e assistência médica no tratamento do diabetes no Brasil.

Walter José Minicucci  
Presidente da SBD – Gestão 2015-2016



# Grau de Recomendação e Força de Evidência

Em razão da dificuldade em conseguir referências bibliográficas, a Sociedade Brasileira de Diabetes irá considerar nos artigos o posicionamento referente ao grau de recomendação, não julgando necessário em todos o de nível de evidência científica por tipo de estudo.

## Grau de recomendação

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Nível de evidência científica por tipo de estudo

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (maio de 2001)/Projeto Diretrizes AMB-CFM

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento/ prevenção-etiológica	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico preferencial/ prevalência de sintomas
A	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados	Revisão científica (com homogeneidade) de coortes desde o início da doença. Critério prognóstico validado em diversas populações	Revisão científica (com homogeneidade) de estudos diagnósticos nível 1. Critério diagnóstico de estudo nível 1B em diferentes centros clínicos	Revisão científica (com homogeneidade) de estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte, desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério diagnóstico testado em um único centro clínico	Estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva) com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"

(continua)

## Nível de evidência científica por tipo de estudo

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (maio de 2001)/Projeto Diretrizes AMB-CFM (continuação)

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento/ prevenção-etiológia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico preferencial/ prevalência de sintomas
<b>B</b>	<b>2A</b>	Revisão sistemática (com homogeneidade) com estudos coorte	Revisão sistemática (com homogeneidade) de coortes históricas (retrospectivas) ou de segmentos de casos não tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de diagnósticos de nível > 2	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível maior ou igual 2B
	<b>2B</b>	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica. Seguimento de pacientes não tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério prognóstico derivado ou validado somente em amostras fragmentadas	Coorte exploratório com bom padrão de referência. Critério diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica (coorte retrospectiva) ou com seguimento casos comprometidos (número grande de perdas)
	<b>2C</b>	Observação de resultados terapêuticos (outcomes research). Estudo ecológico	Observação de evoluções clínicas (outcomes research)		Estudo ecológico
	<b>3A</b>	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos casos-controle		Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível maior ou igual 3B	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de nível maior ou igual 3B
	<b>3B</b>	Estudo caso-controle		Seleção não consecutiva de casos, padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
<b>C</b>	<b>4</b>	Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo caso controle; ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
<b>D</b>	<b>5</b>	Opinião de especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

DIRETRIZES SBD | 2015-2016

2015-2016

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes





## Parte 1

# Princípios Básicos, Avaliação e Diagnóstico do Diabetes Mellitus





# Epidemiologia e Prevenção

## Magnitude do problema

Uma epidemia de diabetes *mellitus* (DM) está em curso. Atualmente, estima-se que a população mundial com diabetes seja da ordem de 387 milhões e que alcance 471 milhões em 2035. Cerca de 80% desses indivíduos vivem em países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade e há crescente proporção de pessoas acometidas em grupos etários mais jovens, as quais coexistem com o problema que as doenças infecciosas ainda representam (B).<sup>1</sup>

O número de diabéticos está aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da progressiva prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevivência de pacientes com DM. Quantificar o predomínio atual de DM e estimar o número de pessoas com diabetes no futuro é importante, pois possibilita planejar e alocar recursos de maneira racional (D).<sup>2</sup>

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se a prevalência de DM na população adulta em 7,6% (A);<sup>3</sup> dados de 2010 apontam taxas mais elevadas, em torno de 15% em Ribeirão Preto, no estado de São Paulo (A), por exemplo.<sup>4</sup> Estudo recente, realizado em seis capitais brasileiras, com servidores de universidades públicas, na faixa etária de 35 a 74 anos, porém com medidas laboratoriais mais abrangentes, encontrou uma prevalência de cerca de 20%, aproximadamente metade dos casos sem diagnóstico prévio.<sup>5</sup> Em 2014, estimou-se que existiriam 11,9 milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes no Brasil, podendo alcançar 19,2 milhões em 2035 (B).<sup>1</sup>

O Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes no Brasil evidenciou a influência da idade na prevalência de DM e observou incremento de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos para 17,4% na de 60 a 69 anos, ou seja, um aumento de 6,4 vezes (A).<sup>3</sup>

Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde – PNS estimou que, no Brasil, 6,2% da população com 18 anos ou mais de idade referiram diagnóstico médico de diabetes, sendo de 7,0% nas mulheres e de 5,4% nos homens. Em relação à escolaridade, observou-se maior taxa de diagnóstico de diabetes (9,6%) entre os indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto. Em relação à idade, as taxas variaram de 0,6% para a faixa etária de 18 a 29 anos a 19,9% para a de 65 a 74 anos. Não foram verificados resultados estatisticamente distintos entre brancos, pretos e pardos.<sup>6</sup>

Há marcantes diferenças no predomínio de DM entre diversos países e grupos étnicos. Descreveram-se taxas mais elevadas para Nauru, na Oceania, e para os índios Pima, no Arizona, nos EUA, onde praticamente metade da população adulta apresenta DM (B).<sup>7</sup> No Brasil, já tem sido descrita uma

elevada prevalência de diabetes entre os índios Xavante: de 28,2% em ambos os sexos, de 18,4% em homens e de 40,6% em mulheres, o que evidencia que este é um grupo particularmente vulnerável e necessita atenção especial (A).<sup>8</sup>

Outros aspectos a destacar são as repercussões de mudanças no estilo de vida, em curto período de tempo, em grupos de migrantes. No Brasil, um estudo realizado na comunidade nipo-brasileira mostrou aumento vertiginoso na prevalência de DM, cuja taxa passou de 18,3%, em 1993, para 34,9%, em 2000, o que comprova o impacto de alterações no estilo de vida, em particular do padrão alimentar, interagindo com provável suscetibilidade genética (A).<sup>9</sup>

É difícil conhecer a incidência de DM tipo 2 (DM2) em grandes populações, pois requer seguimento durante alguns anos, com medições periódicas de glicemia. Os estudos de incidência são geralmente restritos ao DM tipo 1 (DM1), pois suas manifestações iniciais tendem a ser bem características. A incidência de DM1 mostra acentuada variação geográfica, apresentando taxas por 100 mil indivíduos com menos de 15 anos de idade: 38,4 na Finlândia, 7,6 no Brasil e 0,5 na Coreia, por exemplo (B).<sup>10</sup> Atualmente, sabe-se que a incidência de DM1 tem aumentado, particularmente na população infantil com menos de 5 anos de idade (B).<sup>11</sup>

Frequentemente, na declaração de óbito, não se menciona DM pelo fato de serem suas complicações, particularmente as cardiovasculares e cerebrovasculares, as causas da morte. No início do século 21, estimou-se que se atribuíram 5,2% de todos os óbitos no mundo ao diabetes, o que torna essa doença a quinta principal causa de morte. Parcela importante desses óbitos é prematura, ocorrendo quando ainda os indivíduos contribuem economicamente para a sociedade (D).<sup>12</sup>

Dados brasileiros de 2011 mostram que as taxas de mortalidade por DM (por 100 mil habitantes) são de 33,7 para a população geral, 27,2 nos homens e 32,9 nas mulheres, com acentuado aumento com o progredir da idade, que varia de 0,50 para a faixa etária de 0 a 29 anos a 223,8 para a de 60 anos ou mais, ou seja, um gradiente de 448 vezes (B).<sup>13</sup> Na maioria dos países desenvolvidos, verifica-se que o DM figura entre a quarta e a oitava posição entre as principais causas básicas de óbito. Estudos brasileiros sobre mortalidade por DM, na análise das causas múltiplas de morte, ou seja, quando se menciona DM na declaração de óbito, mostram que a taxa de mortalidade por essa enfermidade aumenta até 6,4 vezes (B).<sup>14</sup>

Quando se investiga a importância do DM como carga de doença, ou seja, o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida de seus portadores, por

meio do Disability Adjusted Life of Years (DALY), observa-se que, em 1999, o DM apresentava taxa de 12 por mil habitantes, ocupando a oitava posição, sendo superado pelo grupo das doenças infecciosas e parasitárias, neuropsiquiátricas, cardiovasculares, respiratórias crônicas, do aparelho digestivo, neoplasias malignas e doenças musculoesqueléticas (C).<sup>15</sup> Nessa comparação, deve-se considerar que o DM, como única entidade, está sendo comparado a grupos de doenças, e, mesmo assim, pode-se notar sua importância.

Sua natureza crônica, a gravidade das complicações e os meios necessários para controlá-las tornam o DM uma doença muito onerosa não apenas para os indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o sistema de saúde (D).<sup>16</sup> Nos EUA, estimou-se que os custos dos cuidados de saúde para um indivíduo com diabetes eram duas ou três vezes maiores do que para alguém sem a doença (C).<sup>18</sup>

Os custos do DM afetam o indivíduo, a família e a sociedade, porém não são apenas econômicos. Os custos intangíveis (p. ex., dor, ansiedade, inconveniência e perda de qualidade de vida) também apresentam grande impacto na vida das pessoas com diabetes e seus familiares, o que é difícil de quantificar.

Os gastos diretos com DM variam entre 2,5 e 15% do orçamento anual da saúde de um país, dependendo de sua prevalência e do grau de complexidade do tratamento disponível. Estimativas do custo direto para o Brasil oscilam em torno de 3,9 bilhões de dólares, em comparação com 0,8 bilhão para a Argentina e 2 bilhões para o México (C).<sup>20</sup> Cálculos recentes das despesas com o tratamento ambulatorial dos pacientes diabéticos pelo Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS) são da ordem de US\$ 2.108,00 por paciente, dos quais US\$ 1.335,00 estão relacionados a custos diretos (B).<sup>17</sup> Analisando o diabetes *mellitus* como diagnóstico principal, temos um custo anual de aproximadamente R\$ 40,3 milhões, sendo 91% decorrentes de internações hospitalares. Possivelmente, esse valor é subestimado, pois é comum pacientes atendidos por outras doenças relativas à obesidade também apresentarem diabetes.<sup>19</sup>

Muitos diabéticos são incapazes de continuar a trabalhar em decorrência de complicações crônicas ou permanecem com alguma limitação no desempenho profissional. Estimar o custo social dessa perda de produtividade não é fácil. Entretanto, em algumas situações nas quais se tem feito esse cálculo, tais custos representam uma importante parcela dos gastos. Por exemplo, em 2012, as estimativas para os EUA dos custos diretos para o tratamento de DM foram de 176 bilhões de dólares em relação ao 69 bilhões de dólares para as despesas decorrentes da perda de produtividade (C).<sup>18</sup>

Combinando-se as estimativas para 25 países latino-americanos, calcula-se que os custos decorrentes da perda de produção em virtude do DM podem ser cinco vezes maiores que os diretos. Esse fato ocorreria devido ao acesso limitado à boa assistência à saúde, conseqüentemente com elevada incidência de complicações, incapacitações e morte prematura (D).<sup>20</sup>

## Prevenção

Prevenção efetiva também significa mais atenção à saúde de modo eficaz. Isso pode ocorrer mediante prevenção do início do DM (prevenção primária) ou de suas complicações agudas ou crônicas (prevenção secundária).

A prevenção primária protege indivíduos suscetíveis de desenvolver DM, tendo impacto por reduzir ou retardar tanto a necessidade de atenção à saúde como a de tratar as complicações da doença.

Atualmente, a prevenção primária de DM1 não tem uma base racional que se possa aplicar a toda a população. As intervenções populacionais ainda são teóricas e dependem de estudos que as confirmem. As proposições mais aceitáveis baseiam-se no estímulo do aleitamento materno e em se evitar a administração do leite de vaca nos primeiros 3 meses de vida. Entretanto, o recrutamento de indivíduos de maior risco para participar de ensaios clínicos é justificável. As intervenções propostas têm sido fundamentadas em imunomodulação ou imunossupressão (B).<sup>2,7</sup>

Quanto ao DM2, condição na qual a maioria dos indivíduos também apresenta obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, as intervenções devem abranger essas múltiplas anormalidades metabólicas, o que, além de prevenir o surgimento de diabetes, evitaria também doenças cardiovasculares e reduziria a mortalidade (A).<sup>2</sup>

Há evidências de que alterações no estilo de vida, com ênfase na alimentação e na redução da atividade física, associam-se a acentuado incremento na prevalência de DM2. Os programas de prevenção primária do DM2 baseiam-se em intervenções na dieta e na prática de atividades físicas, visando combater o excesso de peso em indivíduos com maior risco de desenvolver diabetes, particularmente nos com tolerância à glicose diminuída. O Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) mostrou que mudanças de estilo de vida, em 7 anos, diminuíram a incidência de DM em 43% (A).<sup>21</sup> Os resultados do Diabetes Prevention Program (DPP) mostraram redução de 34% em 10 anos de acompanhamento na incidência de casos de DM mediante o estímulo a uma dieta saudável e à prática de atividades físicas (A).<sup>22</sup> Em um estudo longitudinal com 84.941 enfermeiras e seguimento de 16 anos, o controle de fatores de risco modificáveis, como dieta habitual, atividade física, tabagismo e excesso de peso, associou-se à redução de 91% na incidência de DM e de 88% nos casos com história familiar de DM (A).<sup>23</sup>

Quanto à prevenção secundária, há comprovações de que o controle metabólico estrito tem função importante no combate ao surgimento ou à progressão de suas complicações crônicas, conforme elucidaram o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (A) para o DM1 e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) para o DM2 (A).<sup>24,25</sup>

Outras medidas importantes na prevenção secundária são:

- Tratamento da hipertensão arterial e dislipidemia, o que reduz substancialmente o risco de complicações do DM (A)<sup>2</sup>
- Prevenção de ulcerações nos pés e de amputações de membros inferiores por meio de cuidados específicos que podem reduzir tanto a frequência e a duração de hospitalizações quanto a incidência de amputações em 50% (A)<sup>2</sup>
- Rastreamento para diagnóstico e tratamento precoce da retinopatia, que apresenta grande vantagem do ponto de vista de custo-efetividade, dada a importante repercussão nos custos diretos, indiretos e intangíveis da cegueira (B)<sup>2</sup>
- Rastreamento para microalbuminúria é um procedimento recomendável para prevenir ou retardar a progressão da insuficiência renal, que possibilita intervir mais precocemente no curso natural da doença renal (B)<sup>2</sup>

- Medidas de redução do consumo de cigarro auxiliam no controle do DM, visto que o tabagismo associa-se ao mau controle do diabetes e causalmente à hipertensão e à doença cardiovascular em pessoas com ou sem DM (B).<sup>2</sup>

**Quadro 1** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A frequência do diabetes <i>mellitus</i> está assumindo proporções epidêmicas na maioria dos países	<b>A</b>
Na maioria dos países em desenvolvimento, o aumento da incidência do diabetes <i>mellitus</i> ocorre com maior intensidade nos grupos etários mais jovens	<b>B</b>
A incidência do diabetes tipo 1 está aumentando, particularmente na população infantil com menos de 5 anos de idade	<b>B</b>
As estatísticas de mortalidade e de hospitalizações por diabetes subestimam sua real contribuição	<b>B</b>
As doenças cardiovasculares e cerebrovasculares são as principais causas de óbito de portadores de diabetes	<b>B</b>
A parcela importante de óbitos em indivíduos com diabetes é prematura, ocorrendo quando ainda contribuem economicamente para a sociedade	<b>D</b>
Na atualidade, a prevenção primária do diabetes tipo 1 não tem uma base racional que se possa aplicar à população geral	<b>B</b>
Intervenções no estilo de vida, com ênfase em alimentação saudável e prática regular de atividade física, reduzem a incidência de diabetes tipo 2	<b>A</b>
Intervenções no controle da obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e sedentarismo, além de prevenir o surgimento do diabetes, também evitam doenças cardiovasculares	<b>A</b>
O bom controle metabólico do diabetes previne o surgimento ou retarda a progressão de suas complicações crônicas, particularmente as microangiopáticas	<b>A</b>
Medidas de combate ao tabagismo auxiliam no controle do diabetes e na prevenção da hipertensão arterial e de doença cardiovascular	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 6<sup>a</sup> ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2014. Disponível em: <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>. Acesso em: 19/01/2014.
2. World Health Organization. The World Health Organization Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneve: WHO, 2002.
3. Malerbi D, Franco LJ, the Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. *Diabetes Care*. 1992; 15(11):1509-16.
4. Moraes AS de, Freitas ICM de, Gimeno SGA *et al*. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil 2006: Projeto OBEDIARP. *Cad Saúde Pública*. 2010; 26(5):929-41.
5. Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MFS *et al*. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014 nov; 6(123):1-9.
6. IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro, IBGE, 2014, 180p.
7. Ekoé JM, Rewers M, Williams R *et al.*, eds. The epidemiology of diabetes mellitus. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008.
8. Dal Fabbro AL, Franco LJ, da Silva A *et al*. High prevalence of type 2 diabetes mellitus in Xavante Indians from Mato Grosso. *Ethn Dis*. 2013; 24(1):35-40.
9. Gimeno SGA, Ferreira SRG, Cardoso MA *et al*. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose disturbance – A study of a Japanese-Brazilian population. *J Epidemiol*. 2000; 10(2):103-10.
10. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M *et al*. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 1999; 42(12):1395-403.
11. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E *et al*. Incidence of the childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care*. 2000; 23:1516-26.
12. Roglic G, Unwin N, Bennett PH *et al*. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005; 28(9):2130-5.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 18/06/2014.
14. Franco LJ. Um problema de saúde pública. *Epidemiologia*. In: Oliveira JEP, Milech A, eds. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu, 2004. pp. 19-32.
15. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC *et al*. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004; 9(4):897-908.
16. World Health Organization. Diabetes: the cost of diabetes. WHO fact sheet. 2002 sep, n. 236.
17. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD *et al*. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. *Value in Health*. 2011; 14:s137-40.
18. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the USA in 2012. *Diabetes Care*. 2013; 36:1033-46.
19. Bahia LR, Coutinho ESF, Araujo DV *et al*. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012; 12:440.

20. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S *et al.* The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ.* 2003; 81(1):19-27.
21. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M *et al.* Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006; 368:1673-9.
22. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF *et al.* Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009; 374:1677-86.
23. Hu EB, Manson JE, Stamper MJ *et al.* Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001; 345(11):790-7.
24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329(14):977-86.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1999; 354 (9178):602.

# Classificação Etiológica

## Introdução

Diabetes *mellitus* (DM) não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas.

A classificação atual do DM baseia-se na etiologia e não no tipo de tratamento, portanto, os termos “DM insulino dependente” e “DM insulino independente” devem ser eliminados dessa categoria classificatória. A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA), e aqui recomendada, inclui quatro classes clínicas:<sup>1-3</sup> DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional (Quadro 1). Há ainda duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Essas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (DCV).

## Diabetes mellitus tipo 1

O DM tipo 1 é caracterizado por destruição das células beta que levam a uma deficiência de insulina, sendo subdividido em tipos 1A e 1B.

### Autoimune | Diabetes mellitus tipo 1A

Esta forma encontra-se em 5 a 10% dos casos de DM, sendo o resultado da destruição imunomediada de células betapancreáticas com consequente deficiência de insulina. Os marcadores de autoimunidade são os autoanticorpos anti-ilhota ou antígenos específicos da ilhota e incluem os anticorpos anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), antitirosina-fosfatases (IA2 e IA2B) e antitransportador de zinco (Znt) (1A).<sup>4-8</sup> Esses anticorpos podem ser verificados meses ou anos antes do diagnóstico clínico, ou seja, na fase pré-clínica da doença, e em até 90% dos indivíduos quando se detecta hiperglicemia.

**Quadro 1** Classificação etiológica do diabetes mellitus (DM).

DM1

- Autoimune
- Idiopático

DM2

Outros tipos específicos de DM

DM gestacional

A fisiopatologia do DM tipo 1A envolve fatores genéticos e ambientais. É uma condição poligênica, na maioria dos casos, sendo que os principais genes envolvidos estão no sistema do antígeno leucocitário humano (HLA) classe II. Esses alelos podem suscitar o desenvolvimento da doença ou proteger o organismo contra ela.<sup>9,10</sup> Entre os fatores ambientais potenciais para o desencadeamento da autoimunidade em indivíduos geneticamente predispostos estão certas infecções virais, fatores nutricionais (p. ex., introdução precoce de leite bovino), deficiência de vitamina D e outros.

A taxa de destruição das células beta é variável, sendo, em geral, mais rápida entre as crianças. A forma lentamente progressiva ocorre em adultos, a qual se refere como diabetes autoimune latente do adulto (LADA, acrônimo em inglês de *latent autoimmune diabetes in adults*).

## Idiopático | Diabetes mellitus tipo 1B

Como o nome indica, não há uma etiologia conhecida para essa forma de DM. Corresponde à minoria dos casos de DM1 e caracteriza-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta e não associação a haplótipos do sistema HLA. Os indivíduos com esse tipo de DM podem desenvolver cetoacidose e apresentam graus variáveis de deficiência de insulina.

Devido à avaliação dos autoanticorpos não se encontrar disponível em todos os centros, a classificação etiológica do DM1 nas subcategorias autoimune e idiopática pode não ser sempre possível.

## Diabetes mellitus tipo 2

O DM2 é a forma verificada em 90 a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose. A resistência à insulina e o defeito na função das células beta estão presentes precocemente na fase pré-clínica da doença. É causada por uma interação de fatores genéticos e ambientais. Nas últimas décadas, foi possível a identificação de numerosas variantes genéticas associadas a DM2, mas ainda uma grande proporção da herdabilidade permanece inexplicada. Entre os fatores ambientais associados estão sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento. A maioria dos pacientes com esse tipo de DM apresenta sobrepeso ou obesidade, e cetoacidose raramente se desenvolve de modo espontâneo, ocorrendo quando associada a outras condições, como infecções. O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos.

Os pacientes não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém podem necessitar de tratamento com insulina para obter controle metabólico adequado.

Diferentemente do DM1 autoimune, não há indicadores específicos para o DM2. Há, provavelmente, diferentes formas de DM2, e com a identificação futura de processos patogênicos específicos ou defeitos genéticos, o número de pessoas com esse tipo de DM irá diminuir à custa de mudanças para uma classificação mais definitiva em outros tipos específicos de DM.

## Outros tipos específicos de diabetes mellitus

Pertencem a essa classificação formas menos comuns de DM cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados. A apresentação clínica desse grupo é bastante variada e depende da alteração de base. Estão incluídos nessa categoria defeitos genéticos na função das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino e outras condições listadas no Quadro 2.

As formas associadas a defeitos genéticos na função das células beta incluem MODY, diabetes neonatal, diabetes mitocondrial e outros. MODY (acrônimo de *maturity-onset diabetes of the young*) caracteriza-se por herança autossômica dominante, idade precoce de aparecimento (em geral antes dos 25 anos de idade) e graus variáveis de disfunção da célula beta.<sup>11</sup> Estima-se que represente 1 a 2% de todos os casos de diabetes *mellitus*. É clínica e geneticamente heterogêneo e pelo menos 13 diferentes subtipos de MODY foram identificados decorrentes de mutações em diferentes genes.<sup>11-13</sup> Os subtipos apresentam diferenças na idade de apresentação da doença, padrão de hiperglicemia, resposta ao tratamento e manifestações extrapancreáticas associadas. As causas mais comuns de MODY são derivadas de mutações nos genes *HNF1A* (MODY 3) e *GCK* (MODY 2). MODY *GCK* apresenta-se com hiperglicemia leve, encontrada desde o nascimento, não progressiva e geralmente não requer tratamento com agentes orais ou insulina. Em vista do comportamento da hiperglicemia, leve e não progressiva, as complicações crônicas do diabetes são raras. Já pacientes com mutações no gene *HNF1A* (MODY3) apresentam uma falência progressiva da função das células beta que resulta em hiperglicemia com aumento no decorrer da vida. Tal diabetes é geralmente diagnosticado na adolescência ou no adulto jovem e a frequência de suas complicações crônicas, de forma semelhante aos portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 ou tipo 2, é relacionada com o controle glicêmico. Uma característica dos pacientes com MODY3 é a sua sensibilidade à ação hipoglicemiante das sulfonilureias, sendo essa classe a medicação de escolha para portadores de mutações no gene *HNF1A*. Estima-se que a maioria dos pacientes portadores de MODY seja inicialmente classificada como portador de DM tipo 1 ou tipo 2.

O diabetes neonatal é uma forma monogênica de diabetes, diagnosticado nos seis primeiros meses de vida. Cerca de 50% dos casos são transitórios, ocorrendo a remissão em semanas ou meses, podendo recidivar por volta da puberdade, e os demais são permanentes.<sup>14</sup> O diabetes neonatal transitório é, na maioria dos casos, associado a anormalidades no cromossomo 6q24. Os pacientes afetados apresentam baixo peso ao nascimento e a

Quadro 2 Outros tipos específicos de diabetes mellitus (DM).

Defeitos genéticos na função das células beta	MODY 1 (defeitos no gene <i>HNF4A</i> ) MODY 2 (defeitos no gene <i>GCK</i> ) MODY 3 (defeitos no gene <i>HNF1A</i> ) MODY 4 (defeitos no gene <i>IPF1</i> ) MODY 5 (defeitos no gene <i>HNF1B</i> ) MODY 6 (defeitos no gene <i>NEUROD1</i> ) Diabetes neonatal transitório Diabetes neonatal permanente DM mitocondrial Outros
Defeitos genéticos na ação da insulina	Resistência à insulina do tipo A Leprechaunismo Síndrome de Rabson-Mendenhall DM lipoatrófico Outros
Doenças do pâncreas exócrino	Pancreatite Pancreatectomia ou trauma Neoplasia Fibrose cística Pancreatopatia fibrocalculosa Outros
Endocrinopatias	Acromegalia Síndrome de Cushing Endocrinopatias Glucagonoma Feocromocitoma Somatostinoma Aldosteronoma Outros
Induzido por medicamentos ou agentes químicos	Determinadas toxinas Pentamidina Ácido nicotínico Glicocorticoides Hormônio tireoidiano Diazóxido Agonistas beta-adrenérgicos Tiazídicos Interferona Outros
Infecções	Rubéola congênita Citomegalovírus Outros
Formas incomuns de DM autoimune	Síndrome de Stiff-Man Anticorpos antirreceptores de insulina Outros
Outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM	Síndrome de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Turner Síndrome de Wolfram Ataxia de Friedreich Coreia de Huntington Síndrome de Laurence-Moon-Biedl Distrofia miotônica Síndrome de Prader-Willi Outros

MODY: *maturity-onset diabetes of the young*.

hiperglicemia desenvolve-se nas primeiras semanas de vida. As pessoas com diabetes neonatal permanente também têm peso reduzido ao nascimento e a idade de aparecimento da hiperglicemia é variável, em geral nos três primeiros meses de vida. Habitualmente, o diabetes ocorre isoladamente, mas em uma minoria dos casos pode estar acompanhado de alterações neurológicas caracterizadas por retardo do desenvolvimento, epilepsia e fraqueza muscular, referida como síndrome DEND (acrônimo em inglês de *developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes*). Em comparação com os portadores de diabetes neonatal permanente, os pacientes portadores da forma transitória apresentam hiperglicemia em idade mais precoce, menor peso por ocasião do diagnóstico e necessitam de doses menores de insulina para o controle metabólico; porém, existe considerável sobreposição do quadro clínico, não sendo possível ao diagnóstico definir se a forma é transitória ou permanente. Mutações ativadoras nos genes *KCNJ11* e *ABCC8* que codificam, respectivamente, as subunidades Kir 6.2 e SUR 1 do canal de potássio ATP-sensível são causa de diabetes neonatal transitório e permanente. Mutações no gene *KCNJ11* em heterozigose respondem por cerca de 30 a 40% dos casos de diabetes neonatal permanente e menos de 10% das ocorrências de diabetes neonatal transitório, enquanto mutações no gene *ABCC8* ocasionam mais frequentemente diabetes neonatal transitório. Em pacientes com mutações nos genes *KCNJ11* e *ABCC8*, é possível, em aproximadamente 80% dos casos, a utilização de sulfonilureia com boa resposta terapêutica. Ainda, mutações em vários outros genes (*INS*, *GCK*, *PLAGL1* etc.) são causas de diabetes neonatal.

Defeitos genéticos na ação da insulina podem ser decorrentes de mutações no gene do receptor da mesma. A resistência à insulina tipo A caracteriza-se por resistência à insulina, *acanthosis nigricans* e hiperandrogenismo na ausência de obesidade ou lipotrofia. O leprechaunismo e a síndrome de Rabson-Mendehall apresentam importante resistência à insulina. O leprechaunismo consiste em retardo no crescimento intrauterino e pós-natal, diminuição do tecido adiposo subcutâneo e *acanthosis nigricans*, representado por um prognóstico ruim com poucas crianças sobrevivendo após o primeiro ano de vida. A síndrome de Rabson-Mendehall é associada a baixa estatura, abdome protuberante, anormalidades em dentes e unhas e hiperplasia pineal.

Doenças do pâncreas exócrino, como pancreatite, trauma, pancreatectomia e carcinoma pancreático, podem causar diabetes. Além disso, endocrinopatias com aumento de hormônios contrarreguladores da ação da insulina, entre os quais hormônio de crescimento (GH), cortisol e glucagon, podem ser causas de diabetes. Diferentes medicamentos são associados a alterações no metabolismo da glicose por meio da diminuição da secreção ou ação da insulina. Os exemplos mais comuns são os glicocorticoides, o ácido nicotínico e os antipsicóticos atípicos.

## Diabetes mellitus gestacional

Trata-se de qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. Entretanto, aquelas pacientes de alto risco e que na consulta inicial de pré-natal, no primeiro trimestre de gestação, já preenchem os critérios para diabetes fora da gestação, serão classificadas não

como diabetes gestacional, mas como diabetes *mellitus* tipo 2. Similar ao DM2, o DM gestacional associa-se tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta (A).<sup>15-17</sup>

O DM gestacional ocorre em 1 a 14% de todas as gestações, dependendo da população estudada, e relaciona-se com aumento de morbidade e mortalidade perinatais.<sup>18-20</sup> No Brasil, cerca de 7% das gestações são complicadas pela hiperglicemia gestacional.<sup>21,22</sup> Deve-se reavaliar pacientes com DM gestacional 4 a 6 semanas após o parto e reclassificá-las como apresentando DM, glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída ou normoglicemia. Na maioria dos casos, há reversão para a tolerância normal após a gravidez, porém há risco de 10 a 63% de desenvolvimento de DM2 dentro de 5 a 16 anos após o parto (B).<sup>23-25</sup>

## Classes intermediárias no grau de tolerância à glicose

Referem-se a estados intermediários entre a homeostase normal da glicose e o DM. A categoria glicemia de jejum alterada está relacionada às concentrações de glicemia de jejum inferiores ao critério diagnóstico para DM, contudo mais elevadas que o valor de referência normal. A tolerância à glicose diminuída representa uma anormalidade na regulação da glicose no estado pós-sobrecarga, diagnosticada por meio de teste oral de tolerância à glicose (TOTG), o qual inclui a determinação da glicemia de jejum e de 2 h após a sobrecarga com 75 g de glicose. A glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída são categorias de risco aumentado para o desenvolvimento do DM, e o termo “pré-diabetes” também é utilizado para designar essas condições.

### Quadro 3 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Classificação atual baseada na etiologia e não no tipo de tratamento	<b>A</b>
Classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional e outros tipos específicos de DM	<b>D</b>
Classes intermediárias: glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída	<b>D</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

1. Alberti KGM, Zimmet PZ, World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO, 1999.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 (suppl 1):s81-90.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2015 (suppl 1):s8-16.
4. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P *et al*. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983; 222:1337.

5. Baekkeskov S, Aanstoof H, Christgau S *et al.* Identification of the 64 K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990; 347:151.
6. Rabin DU, Pleasic SM, Shapiro JA *et al.* Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific islet autoantigen related to protein tyrosine phosphatases. *J Immunol*. 1994; 152:3183.
7. Gorus KF, Goubert P, Semakula C *et al.* IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. *The Belgian Diabetes Registry. Diabetologia*. 1997; 40:95.
8. Baekkeskov S, Aanstoof HJ, Christgau S *et al.* Identification of the 64 K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990; 347:151.
9. Todd JA, Bell JI, McDevlin HO. HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*. 1987; 329:599.
10. Erlich H, Valdes AM, Noble J *et al.* HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008; 57:1084.
11. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011; 1878-84.
12. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL *et al.* Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia*. 2012; 123-7.
13. Bonnefond A, Philippe J, Durand E *et al.* Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One* 2012; 7:e37423.
14. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2-12.
15. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. *Diabetes*. 1991; 40:18.
16. Kaulzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W *et al.* Pronounced insulin resistance and inadequate B-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care*. 1997; 20:1717.
17. Buchanan TA, Meltzer BE, Freinkel N *et al.* Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162:1008.
18. Coustan DR. Gestational diabetes. *Diabetes in America*. In: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2nd ed. NIH Publication n. 95-1468. Bethesda: NIDDK. 1995; 703-17.
19. Lawrence JM, Contreras R, Chen W *et al.* Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care*. 2008; 31:899.
20. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls J *et al.* High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med*. 1992; 9:820.
21. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ *et al.* Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2001; 24:1151.
22. Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ *et al.* Prevalence of gestational diabetes mellitus – do the new WHO criteria make a difference? *Diabet Med*. 2000; 17:376-80.
23. Kim C, Newton KM, Knoop RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:1862.
24. Jarvela IY, Juutinen J, Koskela P *et al.* Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care*. 2006; 29:607.
25. Henry OA, Beischer N. Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1991; 5:461.



# Métodos e Critérios para o Diagnóstico

## Introdução

A evolução para o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ocorre em um período de tempo variável, passando por estágios intermediários que recebem a denominação de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída. Tais estágios são decorrentes de uma combinação de resistência à ação insulínica e disfunção de célula beta. No diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), o início geralmente é abrupto, com sintomas que indicam de maneira contundente a presença da enfermidade.<sup>1,2</sup>

O critério para o diagnóstico foi modificado, em 1997, pela American Diabetes Association (ADA) e, posteriormente, aceito pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).<sup>1,2</sup> As modificações foram realizadas com a finalidade de prevenir de maneira eficaz as complicações micro e macrovasculares do DM.<sup>3-5</sup>

Atualmente são três os critérios aceitos para o diagnóstico do DM com utilização da glicemia (Quadro 1):

- Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual  $\geq 200$  mg/dℓ. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições (A)<sup>1,2</sup>

**Quadro 1** Valores de glicose plasmática (em mg/dℓ) para diagnóstico de diabetes *mellitus* e seus estágios pré-clínicos.

Categoria	Jejum*	2 h após 75 g de glicose	Casual**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	$\geq 100$ a < 126	$\geq 140$ a < 200	
Diabetes <i>mellitus</i>	$\geq 126$	$\geq 200$	$\geq 200$ (com sintomas clássicos)***

\*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 h.

\*\*Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

\*\*\*Os sintomas clássicos do DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

Nota: o diagnóstico do DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

- Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dℓ (7 mmol/ℓ). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia (A)<sup>1,2</sup>
- Glicemia de 2 h pós-sobrecarga de 75 g de glicose  $\geq 200$  mg/dℓ (A).<sup>1,2</sup>

O teste de tolerância à glicose deve ser feito com os cuidados preconizados pela OMS, com coleta para diferenciação de glicemia em jejum e 120 min após a ingestão de glicose.

É reconhecido um grupo intermediário de indivíduos nos quais os níveis de glicemia não preenchem os critérios para o diagnóstico do DM. São, entretanto, muito elevados para serem considerados normais.<sup>6</sup> Nesses casos foram consideradas as categorias de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída, cujos critérios são apresentados a seguir.

## Glicemia de jejum alterada

A glicemia de jejum é  $\geq 100$  mg/dℓ e < 126 mg/dℓ. Esse critério ainda não foi oficializado pela OMS, porém já existe uma recomendação da Federação Internacional de Diabetes (IDF) acatando o ponto de corte para 100 mg/dℓ.

A tolerância à glicose diminuída ocorre quando, após uma sobrecarga de 75 g de glicose, o valor de glicemia de 2 h situa-se entre 140 e 199 mg/dℓ (B).<sup>2-7</sup>

O método preferencial para determinação da glicemia é sua aferição no plasma. O sangue deve ser coletado em um tubo com fluoreto de sódio, centrifugado, com separação do plasma, que deverá ser congelado para posterior utilização. Caso não se disponha desse reagente, a determinação da glicemia deverá ser imediata ou o tubo mantido a 4°C por, no máximo, 2 h.<sup>8</sup>

Para a realização do teste de tolerância à glicose oral, algumas considerações devem ser levadas em conta:<sup>8</sup>

- Período de jejum entre 10 e 16 h
- Ingestão de pelo menos 150 g de glicídios nos 3 dias anteriores à realização do teste
- Atividade física normal
- Comunicação da presença de infecções, ingestão de medicamentos ou inatividade
- Utilização de 1,75 g de glicose por quilograma de peso até o máximo de 75 g
- Não usar as fitas com reagentes para o diagnóstico, pois não são tão precisas quanto as dosagens plasmáticas.

Em julho de 2009<sup>9</sup> foi proposta a utilização de hemoglobina glicada (HbA1c) como critério de diagnóstico para o DM. A alegação é que a medida da HbA1c avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo e os valores se mantêm estáveis após a coleta. Em janeiro de 2010, a ADA modificou o critério inicial. As recomendações atuais são as seguintes:<sup>10</sup>

- Diabetes: HbA1c  $\geq$  6,5% a ser confirmada em outra coleta. Dispensável em caso de sintomas ou glicemia  $\geq$  200 mg%
- Indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de diabetes: HbA1c entre 5,7 e 6,4%.

O valor de 6,5% foi escolhido com base no ponto de inflexão para a prevalência de retinopatia. O valor de 5,7 apresenta uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 88% para prever o desenvolvimento do diabetes *mellitus* nos 6 anos subsequentes.<sup>1</sup>

Entretanto, existem alguns problemas para a aplicação desse parâmetro como critério diagnóstico do DM, mesmo com a exclusão de imperfeições na padronização: hemoglobinopatias, anemias hemolítica e ferropriva.

Outro ponto a considerar é a discordância entre os resultados da glicemia e da HbA1c quando, mesmo após a repetição deles, somente um permanecer anormal. Nesse caso, a pessoa deve ser considerada diabética.

Recentemente<sup>11</sup> foi levantada a questão da influência das etnias. Os indivíduos afrodescendentes apresentam níveis mais elevados de HbA1c do que os caucasoides para valores iguais de glicemia em todas as categorias: tolerância normal à glicose, pré-diabetes e DM. Um estudo no Reino Unido demonstrou que os asiáticos também apresentavam níveis de HbA1c mais elevados quando comparados a caucasoides com níveis glicêmicos semelhantes.<sup>12</sup>

A OMS, por outro lado, recomenda que a HbA1c de 6,5% seja compatível com o diagnóstico do DM, contudo considera indivíduos com níveis entre 6 e 6,4% com alto risco de evoluir para DM.<sup>13</sup>

Outro estudo recente concluiu que a concentração de HbA1c associada à incidência de retinopatia é mais baixa nos afrodescendentes do que nos caucasoides.<sup>14</sup> As razões para essa discrepância ainda não foram elucidadas.

Pesquisas ainda mais recentes<sup>15,16</sup> reforçam o critério de considerar o nível de HbA1c entre 5,7 e 6,4% como um importante preditor de desenvolvimento do diabetes *mellitus*. Em uma revisão sistemática incluindo 44.203 indivíduos de 16 estudos de coorte, com um intervalo médio de seguimento de 5,6 anos, os que apresentavam HbA1c entre 5,5 e 6,0% apresentavam um risco de incidência do diabetes *mellitus* em 5 anos de até 25%. Entre 6,0 e 6,5%, o risco chegava a até 50% em 5 anos e um risco relativo de até 20 vezes, quando comparados a indivíduos com HbA1c de 5,0%. Outro estudo sugere que HbA1c de 5,7% estaria associada a um risco de desenvolver diabetes *mellitus* semelhante aos indivíduos da categoria de alto risco participantes do estudo Diabetes Prevention Program (DPP).

Em conclusão, os critérios para diagnóstico do DM por glicemia plasmática apresentam nível A de evidência. Para a hemoglobina glicada, estudos mais recentes sugerem nível B de evidência.

## Referências bibliográficas

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl):S8-S16.
2. American Diabetes Association. Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care*. 1997; 20(Suppl):215-25.
3. Bennet PH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: Kahn CR, Weir GC, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994; p. 193-15.
4. Charles MA, Shipley MJ, Rose G *et al*. Risk factors for NIDDM in white population. Paris Prospective Study. *Diabetes*. 1991; 40:796-9.
5. Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354:617-21.
6. Fuller JM, Shipley MJ, Rose G *et al*. Coronary heart disease risk and impaired glucose: the Whitehall study. *Lancet*. 1980; 1:1373-6.
7. Engellau MM Thompson TJ, Herman WH *et al*. Comparison of fasting and 2 hours glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*. 1997;20:785-91.
8. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20:1183-97.
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26:3160-7.
10. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(7):1327-34.
11. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS *et al*. Glucose-Independent, BlackWhite differences in hemoglobin A1c levels. *Ann Intern Med*. 2010; 152:770-7.
12. John WG; UK Department of Health Advisory Committee on Diabetes. Use of HbA1c in the diagnosis of diabetes mellitus in the UK. The implementation of World Health Organization guidance 2011. *Diabet Med*. 2012;29(11):1350-7.
13. World Health Organization (WHO). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. [internet]. 2011. Disponível em: [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf). Acesso em: 21 mai. 2013.
14. Tsubaga Y, Mukamal KJ, Davis RB *et al*. Should the hemoglobin A1c diagnostic cutoff differ between blacks and whites?: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2012; 157(3):153-9.
15. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF *et al*. A1c levels and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010; 33:1665-1673.
16. Ackerman RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c. National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Am J Prev Med*. 2011; 40:11-7.

# Análise dos Marcadores de Resistência à Insulina na Clínica Diária

## Introdução | Aspectos clínicos relevantes

O conceito de sensibilidade à insulina foi introduzido por Sir Harold Himsworth, em 1939, ao estudar a resposta de pacientes diabéticos ao estímulo glicêmico e à insulina.<sup>1</sup> Define-se resistência à insulina (RI) como uma perturbação das vias de sinalização mediadas pela insulina em que as concentrações normais do hormônio produzem uma resposta biológica subnormal.<sup>2</sup> Um aumento da função beta celular pode compensar a RI, resultando em tolerância normal à glicose (NGT). Todavia, quando a RI excede a capacidade funcional e adaptativa das células beta, instaura-se a deterioração da tolerância à glicose, que pode culminar com o diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2).<sup>2,3</sup> Quando ocorre a descompensação da função beta celular, a insulinemia deixa de ser um bom parâmetro para estimar a RI.

A insulina influencia ou controla um grande número de processos fisiológicos, embora seja conhecida, sobretudo, por suas ações na homeostase da glicose. Em resposta à elevação da glicemia, a secreção de insulina aumenta estimulando a captação de glicose, a síntese de glicogênio e a inibição da glicogenólise e da gliconeogênese.<sup>3</sup> A insulina apresenta outros efeitos metabólicos, como regulação da expressão de genes, metabolismo dos lipídios no músculo e no tecido adiposo, crescimento, desenvolvimento e sobrevivência celular. A resistência às ações hormonais é um fenômeno relativamente comum em endocrinologia. Entretanto, é surpreendente o quanto a RI é prevalente na população (25 a 30%),<sup>4</sup> sendo componente de condições fisiológicas como puberdade e gravidez, e de condições patológicas como DM2 (em mais de 90% dos pacientes), obesidade, hipertensão arterial,<sup>5</sup> síndrome metabólica,<sup>6</sup> alterações do metabolismo da glicose,<sup>2,3</sup> dislipidemia, síndrome do ovário policístico, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), entre outras. Nesses casos, a RI é uma alteração fisiopatológica de base, precedendo (mesmo por vários anos) e/ou contribuindo para o surgimento da respectiva condição patológica.

Em 1988, Reaven propôs a denominação de síndrome X,<sup>7</sup> que originou as atuais definições de síndrome metabólica ou síndrome da resistência à insulina,<sup>4</sup> para alterações que englobam simultaneamente a deterioração do metabolismo da glicose, o aumento das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), a diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL), alteração de fatores hemodinâmicos, obesidade e hipertensão arterial. A proposta incluiu a RI como fator essencial na gênese e no aumento do risco cardiovascular. Portanto, a avaliação, o acompanhamento e o tratamento da RI são importantes na prática clínica.

Os efeitos da insulina são mediados por receptores localizados na membrana plasmática das células-alvo, altamente conservados em mamíferos.<sup>4</sup> A ligação ao receptor ativa a cascata de sinalização intracelular que induz a translocação dos transportadores de glicose (GLUT 1-4) para a membrana celular e/ou a modificação de diversos processos metabólicos. Os mecanismos envolvidos na redução da função insulínica incluem antagonistas extracelulares ou, principalmente, defeitos nas células-alvo ao nível dos receptores insulínicos ou da cascata de eventos pós-receptores. A homeostase da glicose é resultado da interação da secreção de insulina por parte das células betapancreáticas com a captação de glicose por parte dos tecidos periféricos sensíveis à insulina. O aumento da glicemia estimula a secreção de insulina, a qual reduz a concentração de glicose de modo dose/tempo-dependente.<sup>8</sup> Sabe-se que a hiperinsulinemia prolongada inibe tanto a secreção como a ação da insulina.<sup>8,9</sup> Já a hiperglicemia crônica é capaz de inibir tanto a secreção de insulina induzida por glicose quanto a sensibilidade celular à insulina.<sup>9,10</sup> A deterioração da função da célula beta e da ação insulínica inicia-se anos antes do diagnóstico do diabetes, e, comumente, a hiperglicemia crônica está associada à secreção insulínica deficiente e à RI.<sup>11</sup>

A obesidade, especialmente a visceral, é um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento do diabetes, por meio de diversos mecanismos, como aumento dos ácidos graxos livres circulantes (FFA), diminuição da adiponectina e secreção pelo tecido adiposo de citocinas (p. ex., o fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ] e a interleucina-6) que, em última análise, exacerbam a RI.<sup>12</sup> O acúmulo de gordura em outros tecidos, como os do fígado, do músculo e do pâncreas, reduz a capacidade do fígado e do músculo em metabolizar a glicose, sendo a infiltração gordurosa hepática particularmente relacionada com a RI. No pâncreas endócrino, contribui para a disfunção da célula beta e sua destruição pela apoptose e pelo estresse oxidativo, quadro denominado lipotoxicidade. Uma vez instalada a hiperglicemia, seus efeitos adversos nos tecidos constituem a glicotoxicidade: no músculo esquelético, a hiperglicemia interfere na ação da insulina por uma variedade de mecanismos; no pâncreas, aumenta o estresse oxidativo, reduzindo ulteriormente a secreção de insulina. A glicotoxicidade altera o equilíbrio do ciclo apoptose-regeneração da célula beta aumentando a perda de massa celular.<sup>2,10</sup>

## Métodos de avaliação

A RI pode ser acessada diretamente utilizando-se testes de diagnóstico laboratorial. A avaliação direta, considerada

padrão-ouro, pressupõe a medida da ação da insulina exógena, como no *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (EHC); ou da insulina endógena liberada a partir de um estímulo: glicose intravenosa, como no TTG *minimal model* de Bergman e no *clamp* hiperglicêmico;<sup>13</sup> ou após estímulos por via oral com glicose (teste oral de tolerância à glicose, TOTG) ou com alimentos como o *mixed meal tolerance test* contendo composição estandardizada e predeterminada (MTT). O EHC interrompe o mecanismo de *feedback* fisiológico existente entre a glicemia e a secreção de insulina, enquanto, nos demais testes, o *feedback* fisiológico não é interrompido e, outros fatores envolvidos (p. ex., a função beta celular), o efeito dos hormônios incretínicos e a produção hepática de glicose (EGP) devem ser considerados na avaliação final da sensibilidade à insulina.

Entretanto, alguns destes métodos não são de uso comum na prática clínica pelo alto custo, pela dificuldade técnica e pelo tempo de execução. Dessa maneira, vários autores buscam marcadores laboratoriais ou clínicos mais acessíveis para a prática clínica. Marcadores, como o HOMA-IR, são usados corriqueiramente e apresentam, sobretudo, a vantagem de serem calculados a partir de uma única amostra de sangue obtida em jejum.

## Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico

Técnica considerada padrão-ouro e referência para outros testes.<sup>14</sup> Foi desenvolvida inicialmente por Andres *et al.*<sup>15</sup> que, em 1966, fizeram uma analogia com o método do *clamp* de voltagem, utilizado em estudos de neurociência. As medidas são altamente reprodutíveis, pois são obtidas em um estado que se aproxima do equilíbrio, havendo um coeficiente de variação intraindividual em torno de 10%. O *clamp* pode ser realizado mesmo em pacientes com grave disfunção da célula beta, porque não depende da secreção hormonal. A técnica prevê a infusão de insulina regular humana, na forma de um *bolus* seguido de infusão contínua por todo o estudo, com o objetivo de obter uma insulinemia que reproduza os níveis normais do período pós-prandial. A glicemia é mantida estável, nos níveis do jejum (isoglicêmico) ou em níveis predeterminados de 100 mg/dl (euglicêmico), por meio da infusão intravenosa de glicose hipertônica, em velocidade variável. Alcançada a condição de equilíbrio – *steady state*, as taxas de infusão de glicose são iguais à captação pelos tecidos sensíveis à insulina (taxa metabólica ou *M value*) desde que ocorra supressão total da produção endógena de glicose (EGP). Nos casos em que a EGP não é completamente inibida pela hiperinsulinemia, a captação de glicose será igual à soma da taxa de infusão de glicose e da EGP. Para avaliar adequadamente a EGP, é necessário infundir glicose marcada com isótopos estáveis ou radioativos, o que complica ulteriormente o método. Deve-se ressaltar, porém, que a EGP durante o *clamp* é parcialmente inibida, mesmo em pacientes diabéticos,<sup>16</sup> validando o *M value* do *clamp* sem a medida concomitante da EGP. Pode-se realizar qualquer combinação entre glicose e insulina, possibilitando investigar diferentes situações, por exemplo, a secreção de hormônios contrarreguladores da hipoglicemia. O *clamp* pode ser combinado com outros procedimentos para avaliar ações específicas da insulina: com glicose marcada avalia o efeito na EGP; com ácidos graxos e aminoácidos marcados, analisa a lipólise e a degradação proteica; com a calorimetria indireta, a termogênese e a oxidação de substratos; com o

PETscan contendo glicose marcada avalia a captação regional de glicose estimulada pela insulina.

O ponto de corte RI/sensibilidade normal para o *M value* foi avaliado em 28  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$  de massa magra mediante análise dos resultados de um grande número de pessoas submetidas ao *clamp* com infusão de insulina a 40  $\text{mU}/\text{m}^2/\text{min}$ ,<sup>17</sup> embora diferenças populacionais tenham sido descritas.

O *clamp* examina a ação insulínica nas condições experimentais em que se realiza: paciente em repouso e em jejum, com insulinemia e glicemia determinadas pelo experimentador. A sensibilidade à insulina estimada pode não se correlacionar com a sensibilidade em jejum, quando a EGP, predominantemente hepática, e a utilização de glicose independente da insulina coordenam a homeostase. O *clamp* também não simula o *feedback* entre glicose e insulina durante as modificações fisiológicas destes. Apesar dessas limitações, vem sendo adotado em inúmeros estudos experimentais, em poucos estudos populacionais, como nos índios Pima e no EGIR-RISC Study,<sup>18,19</sup> e em alguns estudos clínicos.

## Clamp hiperglicêmico

Utilizado principalmente para avaliar a secreção de insulina, examina também a sensibilidade à insulina. Apresenta boa correlação de resultados com o *clamp* euglicêmico. A glicose é infundida inicialmente em *bolus* e, depois, em velocidade variável para alcançar e manter a hiperglicemia constante, induzindo assim uma fase rápida e uma fase lenta de secreção hormonal. A RI pode ser estimada por meio da relação entre a insulinemia alcançada e a taxa de infusão de glicose exógena, relação que é proporcional à ação insulínica.<sup>14</sup>

## Teste de tolerância à insulina

Talvez seja a maneira mais simples de avaliar a ação insulínica diretamente. O teste avalia a *clearance* da glicose em resposta a um *bolus* de insulina exógena (0,1 U/kg) a partir de coletas frequentes realizadas durante os primeiros 15 min do teste (variações com coletas a 30 e 60 min foram propostas). O teste de tolerância à insulina (ITT) assume que a taxa de *clearance* da glicose seja linear e dependente unicamente da infusão da insulina exógena, produzindo uma constante (K). A resposta hormonal contrarregulatória pode mascarar os resultados principalmente em indivíduos normoglicêmicos, enquanto a hipoglicemia decorrente pode ser um efeito colateral importante. Apresenta fraca correlação com o EHC ( $r = 0,68$ ).<sup>20</sup>

## Teste de tolerância à glicose intravenosa com o modelo matemático mínimo de Bergman

O modelo matemático mínimo (*frequently sampled intravenous glucose tolerance test* [FSIVGTT]), proposto por Bergman *et al.*,<sup>13</sup> envolve a infusão intravenosa de glicose (0,3 g/kg) na forma de *bolus* com coleta frequente de amostras. O teste é associado a um modelo matemático que representa a cinética da glicose em distribuição monocompartimental. O exame avalia a captação de glicose, um índice de sensibilidade à insulina (SI) que estima o *clearance* fracional de glicose pelos tecidos com insulinemia basal. Analisa ainda a primeira e a segunda fase de secreção de insulina ( $\varphi_1$  e  $\varphi_2$ ) e a *glucose effectiveness* (SG).

A SI é calculada a partir da inclinação da curva (*slope*) de decaimento da glicose plasmática e não considera a insulinemia. Logo, o índice não pode discernir entre captação de glicose promovida pela insulina, inibição da EGP e a captação produzida pela própria concentração de glicose. Esse método e o *clamp* hiperglicêmico, também considerados como padrão-ouro, são utilizados menos frequentemente que o *clamp* euglicêmico, e, para avaliar a RI, dependem de secreção insulínica bastante preservada, não sendo aconselhados em indivíduos com função beta celular muito reduzida.<sup>14</sup>

## Marcadores da resistência insulínica em jejum

Marcadores, *markers* ou índices simples de sensibilidade à insulina podem ser obtidos a partir de amostras de sangue em jejum ou por meio de testes menos invasivos, como o TOTG ou

MTT. Esses marcadores são as ferramentas mais usadas para a avaliação da RI pelo baixo custo e pela fácil execução e aceitação por parte dos pacientes. Uma de suas limitações é a dificuldade de interpretação de certos índices, como a razão glicose/insulina em indivíduos diabéticos que apresentam hiperglicemia em jejum, ou ainda hiperinsulinemia acompanhada de hiperglicemia em jejum. A insulinemia de jejum apresenta, em algumas condições, boa correlação com os métodos diretos de avaliação da RI, mas é menos precisa em indivíduos diabéticos, obesos e idosos. Variações biológicas dos níveis plasmáticos de insulina podem alterar os índices de RI obtidos. Alguns autores sugerem a coleta de três amostras de sangue em jejum (com intervalos de 5 min entre elas) para reduzir as discrepâncias relacionadas com as variações pulsáteis da secreção de insulina, existentes sobretudo em indivíduos saudáveis e em menor intensidade em pacientes intolerantes à glicose (IGT) e portadores de DM2.<sup>21</sup>

No Quadro 1, são apresentados alguns dos marcadores para o diagnóstico da RI.

**Quadro 1** Principais marcadores para estimar a sensibilidade/resistência à insulina (SI/RI) na prática clínica.

Marcador	Amostra/teste	Fórmula	Comentários	Ref.
HOMA-IR	Insulinemia (FPI) e glicemia (FPG) em jejum	$[(FPI \mu U/m\ell \times FPG \text{ mmol}/\ell)/22,5]$	Valores de RI descritos como porcentagem da população de referência. Derivado de modelo matemático; correlaciona bem com a RI hepática HOMA2-S: <a href="http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php">www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php</a>	22
Critério clínico + HOMA (modelos 1, 2 e 3 de Stern)	Índice de massa corporal e HOMA-IR	HOMA-IR > 4,65 ou IMC > 28,9 kg/m <sup>2</sup> ou HOMA-IR > 3,60 e IMC > 27,5 kg/m <sup>2</sup>	Crítérios obtidos a partir da análise de 2.138 <i>clamps</i> em indivíduos não diabéticos de origem multiétnica; altas especificidade e sensibilidade	17
QUICKI, revised QUICKI	Insulinemia (FPI) e glicemia (FPG) em jejum e FFA em jejum	$[1 (\log FPI \mu U/m\ell + \log FPG \text{ mg}/d\ell)]$ $[1 (\log FPI \mu U/m\ell + \log FPG \text{ mg}/d\ell + \log (FFA \text{ mmol}/\ell))]$	Índice quantitativo de sensibilidade insulínica, com resolução semelhante ao HOMA-IR. A adição dos FFA à fórmula original ( <i>revised</i> ) aumenta sua correlação ao <i>clamp</i>	23 24
TyG index	Glicemia e triglicerídios (TG) em jejum	$[\text{Ln TG mg}/d\ell \times \text{FPG mg}/d\ell/2]$	Comparado ao <i>clamp</i> euglicêmico em pacientes com diferentes graus de tolerância à glicose: boa especificidade e sensibilidade	40
ISI composite	Glicemia e insulinemia em jejum e médias de um TOTG <i>standard</i>	$10.000/\ell \text{ FPG} \times \text{FPI} \times \text{Glic média} \times \text{Ins média}$	Criado por Matsuda e DeFronzo, apresenta boa correlação com o <i>clamp</i> euglicêmico	30
ISI – Stumvoll	Glicemia e insulinemia em jejum e médias de um TOTG <i>standard</i>	$MCR = -13 + 0,0042 \times \text{Ins } 120' - 0,384 \times \text{Glic } 90' - 0,0209 \times \text{FPI}$ $ISI = 0,157 + 4,576 \times 10^{-5} \times \text{Ins } 120' - 0,00519 \times \text{Glic } 90' - 0,0002999 \times \text{FPI}$	Outras duas fórmulas incluem o índice de massa corporal (IMC). Clearance metabólico da insulina (MCR) e sensibilidade à insulina (SI)	32
KITT	Glicemia em jejum e após estímulo com insulina	$(K_{ITT} = (0,693/t_{1/2}) \times 100)$	<i>Bolus</i> de insulina intravenosa; relação entre o tempo e grau de redução da glicemia estima a sensibilidade. Ao contrário do <i>clamp</i> e do FSIVGTT que são muito seguros, o ITT, de fácil e rápida realização, pode induzir hipoglicemia	14

FFA: *free fatty acids* (ácidos graxos livres); FPG: *fasting plasma glucose* (glicose plasmática em jejum); FPI: *fasting plasma insulin* (insulina plasmática em jejum); FSIVGTT: *frequently sampled intravenous glucose tolerance test*; ITT: *insulin tolerance teste*; TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

Métodos como o HOMA-IR e o QUICKI,<sup>22,23</sup> e o *revised* QUICKI, que medem a insulinemia em relação à glicemia,<sup>24</sup> são mais precisos que a insulinemia isoladamente (Quadro 1). A associação desses índices a critérios clínicos melhora o diagnóstico da RI, como demonstrado por Stern *et al.*,<sup>17</sup> que obtiveram especificidade e sensibilidade de 78,7 e 84,9% para HOMA-IR > 4,65 ou índice de massa corporal (IMC) > 28,9 kg/m<sup>2</sup> ou HOMA-IR > 3,60 e IMC > 27,5 kg/m<sup>2</sup> quando comparados ao *clamp*. O *revised* QUICKI apresentou as melhores correlações com as medidas do *clamp*, próximas aos índices derivados do TOTG (Stumvoll MCR, OGIS, Stumvoll ISI e GUT index), em extensa metanálise.<sup>25</sup> Após o *revised* QUICKI, as melhores correlações em jejum foram obtidas pelo QUICKI, log HOMA-IR e HOMA2-S.<sup>25</sup> Existem diferenças na IR e na secreção de insulina relacionadas com as origens étnicas de uma população,<sup>26</sup> relativas aos tecidos periféricos (músculo e adiposo) e ao fígado.<sup>27</sup> No Brasil, com uma população miscigenada de diferentes origens étnicas, não se tem um valor de referência. Como consequência, utilizam-se valores obtidos, sobretudo, na população europeia. Um estudo brasileiro sugeriu 2,71 como ponto de corte para RI no HOMA-IR,<sup>28</sup> entretanto, novos estudos são necessários para confirmação.

Salientamos a importância da obesidade e da obesidade central como fatores preditivos da RI. De fato, o IMC e a medida da cintura correlacionam-se muito bem com os resultados do *clamp* euglicêmico. A circunferência do pescoço também tem sido associada à resistência à insulina. Um estudo isolado determinou pontos de corte para a circunferência do pescoço na população brasileira: maior que 39,6 cm no homem e maior que 36,1 cm na mulher são associados a maior probabilidade de resistência à insulina e síndrome metabólica.<sup>28</sup>

Recentemente, foi identificada, por meio da metabolômica, uma forte associação entre  $\alpha$ -hidroxibutirato (um produto da degradação de aminoácidos) e RI.<sup>29</sup> A partir de amostra de sangue em jejum e com a utilização da população do estudo RISC, foi desenvolvido um teste contendo uma combinação de metabólitos – Quantose<sup>TM</sup>. Este teste apresentou valor preditivo para a deterioração de NGT a IGT em *follow-up* de 3 anos.<sup>30</sup> Em outra população, detectou a resposta da RI ao tratamento com pioglitazona, discriminou os grupos NGT, IGT e DM2 em relação a RI e apresentou alta correlação com o teste de Matsuda e FSIVGTT, demonstrando potencial utilidade como teste laboratorial para esta avaliação.<sup>31</sup>

## Índices de sensibilidade à insulina | Estímulo com glicose via oral e/ou com alimentos

O TOTG é utilizado, principalmente, como ferramenta para classificar a tolerância aos carboidratos. A resposta glicêmica e insulinêmica durante o teste reflete a relação entre a função da célula beta em produzir e secretar insulina e a ação insulínica nos tecidos sensíveis. O MTT verifica a resposta não só à glicose, mas também às proteínas e aos lipídios.

A sensibilidade à insulina durante o TOTG e o MTT pode ser estimada pelo *clearance* de glicose com o uso de glicose marcada (método padrão-ouro nesta condição, mas dispendioso e que necessita *expertise*) ou por diversos índices, como

o *insulin sensitivity from oral glucose* (OGIS) e o Matsuda.<sup>33,34</sup> O OGIS equivale ao *clamp* euglicêmico no cálculo da captação de glicose, pois tem como característica estimar o *clearance* da glicose. Trata-se de um índice derivado de um modelo matemático e validado com as medidas obtidas com o *clamp*. Pode ser calculado *online*: <<http://webmet.pd.cnr.it/ogis/ogis.php>>. O seu uso foi estendido ao MTT, obtendo-se boa discriminação entre pacientes portadores de DM2 e voluntários com NGT ou IGT.<sup>35</sup>

Vários marcadores de resistência/sensibilidade à insulina correlacionam-se com os resultados do *clamp* euglicêmico, com um índice de correlação em torno de 0,50 a 0,70, demonstrando a utilidade, mas também a limitação dessas medidas e estimativas.<sup>36,37</sup>

## Avaliação da ação da insulina sobre a produção endógena de glicose

Essa avaliação, particularmente complicada, envolve o uso de glicose marcada (método padrão-ouro), preferivelmente com isótopos estáveis como o deutério, concomitantemente ao *clamp*, ao TOTG ou ao MTT, e análise com modelos de cinética da distribuição da glicose. A resistência hepática à insulina é, então, calculada como o produto da EGP e da insulinemia basal e é correlacionada com a resistência periférica à insulina.<sup>38</sup>

Recentemente, a EGP foi avaliada no estudo RISC durante um *clamp* euglicêmico. A seguir, obteve-se um índice para estimar a EGP, com boa correlação à medida padrão, usando parâmetros mais simples:  $\text{Liver IR index} = -0,091 + (\log \text{ins AUC}_{0-120 \text{ min}} * 0,400) + (\log \text{fat mass \%} * 0,346) + (\log \text{HDL cholesterol} * 0,408) + \log \text{BMI} * 0,435$ , no qual AUC = área sob a curva de insulina no TOTG, BMI = *body mass index* (índice de massa corporal), e a *fat mass* (%) foi avaliada por impedanciometria.<sup>39</sup> Esse índice foi sucessivamente correlacionado com fatores de risco cardiovascular em 8.750 homens não diabéticos em estudo sobre síndrome metabólica.<sup>40</sup> A correlação com alguns fatores de risco, como colesterol total, triglicéridos e proteína C reativa, mostrou-se maior do que a observada com o SI de Matsuda, o que sugere validade do índice.

## Monitoramento laboratorial da resistência à insulina

Idealmente, a RI deveria ser avaliada usando-se o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. O fato de este procedimento não ser possível na prática clínica não diminui a importância de avaliar e, em determinados casos, tratar a RI. O uso de marcadores substitutivos é muito útil, desde que se considerem os pontos positivos e negativos inerentes a cada método.

Alguns cuidados básicos no acompanhamento de um paciente quanto à avaliação de sua RI são a escolha do método ou marcadores e a sua reprodutibilidade. Não há protocolo *standard* definido nem uma frequência estabelecida para a reavaliação. Estabelecer pontos de corte para a normalidade dos diversos marcadores é particularmente difícil, devido às diferenças populacionais e à carência de padronização dos ensaios de dosagem da insulina, primordial para a maioria das medidas e marcadores. Esses parâmetros não têm valor isoladamente;

por isso, deveriam ser utilizados comparando os resultados aos de indivíduos normais da mesma população, ou comparando-os antes e após intervenção clínica ou cirúrgica.

## Perspectivas futuras, novos exames e suas aplicações na prática clínica

Existe um interesse muito grande em conseguir marcadores para a sensibilidade à insulina, que idealmente deveriam ser de simples obtenção, baixo custo, capazes de identificar a RI e as suas mudanças e ter valor preditivo.

Marcadores eficientes seriam uma nova ferramenta para o tratamento específico dos defeitos fisiopatológicos envolvidos, com a utilização de uma abordagem múltipla quando necessário. Os objetivos não seriam apenas o controle glicêmico, uma vez estabelecido o diabetes, mas sim o *screening* rotineiro e o tratamento da RI antes do aparecimento do diabetes, da doença cardiovascular etc., embora os reais benefícios do tratamento da RI em pessoas não diabéticas devam ser melhor documentados por novos *trials* clínicos. Fármacos que induzem RI poderão ser evitados, quando caracterizados. Esses “marcadores ideais” possibilitariam ainda monitorar a resposta terapêutica e poderiam ser empregados em estudos epidemiológicos.

### Quadro 2 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Em resumo, a RI à insulina pode ser medida por testes padrão-ouro como os <i>clamps</i>	<b>A</b>
Podemos definir, na prática clínica, que um paciente tem RI quando ele se enquadra nos critérios dos modelos 1, 2 ou 3 propostos por Stern <i>et al.</i> <sup>17</sup>	<b>B</b>
A escolha do índice de sensibilidade à insulina depende de fatores, como o número de indivíduos estudados, e das possibilidades relacionadas com as coletas de sangue e dosagens de glicose, insulina ou outros metabólitos (Otten <i>et al.</i> <sup>25</sup> )	<b>A</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci*. 1939; 4:119-52.
- Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes*. 1994; 43:735-40.
- DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58:773-95.
- Ferrannini E. The insulin resistance syndrome. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 1992; 1:291-8.
- Hanley AJ, Williams K, Stern MP *et al.* Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002; 25:1177-84.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Curr Diabetes Rev*. 2005; 1:137-43.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
- DeFronzo RA, Binder C, Wahren J *et al.* Sensitivity of insulin secretion to feedback inhibition by hyperinsulinemia. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981; 98:81-4.
- Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC *et al.* Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*. 1994; 37:1025-35.
- Unger RH, Grundy S. Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia*. 1985; 28:119-25.
- Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocrine Reviews*. 1998; 19:477-90.
- Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 967:363-7.
- Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*. 1981; 68:1456-67.
- Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens*. 1998; 16:895-906.
- Andres R, Swerdloff R, Pozefsky T *et al.* Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: Skeggs LT Jr, ed. *Automation in analytical chemistry*. New York: Mediad, 1966. b486-91.
- Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N *et al.* Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. *Metabolism*. 1990; 39:452-9.
- Stern SE, Williams K, Ferrannini E *et al.* Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*. 2005; 54:333-9.
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M *et al.* Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993; 329:1988-92.
- Ferrannini E, Natali A, Muscelli E *et al.* Natural history and physiological determinants of changes in glucose tolerance in a non-diabetic population: the RISC Study. *Diabetologia*. 2011; 54:1507-16.
- Gelding SV, Robinson S, Lowe S *et al.* Validation of the low dose short insulin tolerance test for evaluation of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 may; 40(5):611-5.
- Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ *et al.* Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988; 318:1231-9.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412-9.
- Katz A, Nambi SS, Mather K *et al.* Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:2402-10.
- Perseghin G, Caumo A, Caloni M *et al.* Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association with insulin sensitivity in nonobese individuals. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86:4776-81.
- Otten J, Ahrén B, Olsson T. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. *Diabetologia*, 2014.

26. Komada K, Tojjar D, Yamada S *et al.* Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response. *Diabetes Care.* 2013; 36:1789-96.
27. Ellis AC, Alvarez JA, Granger WM *et al.* Ethnic differences in glucose disposal, hepatic insulin sensitivity, and endogenous glucose production among African American and European American women. *Metabolism.* 2012; 61:634-40.
28. Stabe C, Vasques ACJ, Lima MMO. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clinical Endocrinology.* 2013; 78:874-81.
29. Gall WE, Beebe K, Lawton KA *et al.* Alpha-hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS One.* 2010; 5:e10883.
30. Cobb J, Gall W, Adam KP *et al.* A novel fasting blood test for insulin resistance and prediabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2013; 7:100-10.
31. Tripathy D, Cobb JE, Gall W *et al.* A novel insulin resistance index to monitor changes in insulin sensitivity and glucose tolerance: the ACT NOW Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 may; 100(5):1855-62.
32. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W *et al.* Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000; 23:295-301.
33. Mari A, Pacini G, Murphy E *et al.* A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care.* 2001; 24:539-48.
34. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care.* 1999; 22:1462-70.
35. Muscelli E, Casolaro A, Gastaldelli A *et al.* Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 aug; 97(8):2818-26.
36. Muscelli E, Lazzarin MACT, Souza ICP *et al.* Comparison of insulin sensitivity measured by euglycemic hyperinsulinemic clamp and indexes obtained from oral glucose tolerance test in lean and obese patients. *Int J Obes.* 2002; 26:21.
37. Mari A, Pacini G, Brazzale AR *et al.* Comparative evaluation of simple insulin sensitivity methods based on the oral glucose tolerance test. *Diabetologia.* 2005; 48:748-51.
38. Gastaldelli A, Casolaro A, Pettiti M *et al.* Effect of pioglitazone on the metabolic and hormonal response to a mixed meal in type II diabetes. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81:205-12.
39. Vangipurapu J, Stančáková A, Kuulasmaa T *et al.* A novel surrogate index for hepatic insulin resistance. *Diabetologia.* 2011; 54:540-3.
40. Vangipurapu J, Stančáková A, Kuulasmaa T *et al.* Association between liver insulin resistance and cardiovascular risk factors. *J Intern Med.* 2012; 272:402-8.



# Avaliação do Controle Glicêmico

## Introdução

Na prática clínica, a avaliação do controle glicêmico é feita mediante a utilização de dois recursos laboratoriais: os testes de glicemia e os de hemoglobina glicada (HbA1c), cada um com seu significado clínico específico e ambos considerados recursos complementares para a correta avaliação do estado de controle glicêmico em pacientes diabéticos (A),<sup>1</sup> como mostra a Figura 1.

Os testes de glicemia refletem o nível glicêmico atual e instantâneo no momento exato em que foram realizados, enquanto os testes de HbA1c revelam a glicemia média pregressa dos últimos 4 meses. Uma maneira didática bastante simples para explicar aos pacientes os significados e as implicações dos testes de glicemia e de HbA1c é a comparação com os termos já bastante familiares àqueles que utilizam os serviços bancários: os testes de glicemia revelariam o “saldo atual” da conta bancária, ou seja, a quantidade exata de glicose sanguínea no momento do teste. Por outro lado, os testes de HbA1c apontariam o “saldo médio” da conta bancária durante os últimos 4 meses.

Os valores de correspondência entre os níveis de HbA1c e os respectivos níveis médios de glicemia nos últimos 4 meses foram inicialmente determinados com base nos resultados do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (A).<sup>2</sup> Estudo conduzido mais recentemente reavaliou as correlações entre os níveis de HbA1c e os correspondentes níveis de glicemia média estimada (A),<sup>3</sup> conforme mostra o Quadro 1. Note-se, por exemplo, que um resultado de HbA1c = 7% corresponderia, pelos padrões dos estudos originais, a uma glicemia média de 170 mg/dℓ. Agora, de acordo com os novos parâmetros, este mesmo nível de HbA1c = 7% corresponde, na realidade, a um nível de glicemia média estimado de 154 mg/dℓ.

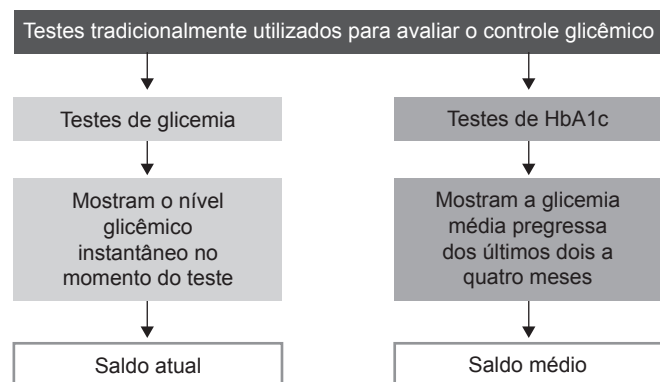


Figura 1 Testes tradicionais para avaliação do controle glicêmico.

Quadro 1 Correspondência entre os níveis de HbA1c (%) e os níveis médios de glicemia dos últimos 4 meses (mg/dℓ).

Nível de HbA1c (%)	Estudos originais	Novos estudos
4	65	70
5	100	98
6	135	126
7	170	154
META – SBD/ADA		
8	205	183
9	240	212
10	275	240
11	310	269
12	345	298

Tanto os testes de glicemia quanto os de HbA1c são considerados tradicionais para a avaliação do controle glicêmico. Desde o início de 2008, dois outros parâmetros de avaliação do controle glicêmico foram desenvolvidos e ainda têm penetração muito baixa entre os médicos que cuidam do diabetes, em virtude de não estarem totalmente familiarizados com as vantagens desses novos parâmetros. São eles: a glicemia média estimada (GME) (A) e a variabilidade glicêmica,<sup>3</sup> um importante fator que vem sendo considerado como de risco isolado para as complicações do diabetes, independentemente dos valores elevados de glicemia média (A).<sup>4,5</sup> Assim, considerando os métodos tradicionais e as novas técnicas para avaliação do controle glicêmico, agora são quatro parâmetros que podem ser utilizados para tal fim, como mostra o Quadro 2.

As metas estabelecidas para a caracterização do bom controle glicêmico pelos métodos tradicionais estão resumidas no Quadro 3.

Quadro 2 Métodos novos e tradicionais para a avaliação do controle glicêmico.

Métodos tradicionais	Métodos novos
Testes de glicemia	Monitoramento contínuo da glicose (CGMS)
Testes de HbA1c	Glicemia média estimada (Avaliada por meio de perfis glicêmicos)
	Variabilidade glicêmica (Avaliada mediante desvio padrão)

CGMS = continuous glucose monitoring system.

Quadro 3 Metas laboratoriais para o tratamento do diabetes tipo 2.

Parâmetro	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
Hemoglobina glicada	Em torno de 7% em adultos, sendo entre 7,5 e 8,5% em idosos, dependendo do estado de saúde	As metas devem ser individualizadas de acordo com a duração de diabetes, idade/expectativa de vida, comorbidades, doença cardiovascular, complicações microvasculares e hipoglicemia não percebida
Glicemia de jejum	< 110 mg/dℓ	Até 130 mg/dℓ
Glicemia pré-prandial	< 110 mg/dℓ	Até 130 mg/dℓ
Glicemia pós-prandial	< 160 mg/dℓ	Até 180 mg/dℓ

Adaptado de American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. Diabetes Care. 2015; 38(suppl 1):S1-S94. DOI: 10.2337/dc15-S003.

## Conceito e implicações clínicas da hemoglobina glicada

No decorrer dos anos ou das décadas, a hiperglicemia prolongada promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis, que afetam os olhos, os rins, os nervos, os vasos grandes e pequenos, assim como a coagulação sanguínea. Os níveis de glicose sanguínea persistentemente elevados são tóxicos ao organismo por meio de três mecanismos diferentes: promoção da glicação de proteínas, hiperosmolaridade e aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula. É mediante esse processo de glicação das proteínas que a glicose sanguínea liga-se à molécula de hemoglobina (D),<sup>2</sup> conforme mostra a Figura 2.

A quantidade de glicose ligada à hemoglobina é diretamente proporcional à concentração média de glicose no sangue. Uma vez que os eritrócitos têm um tempo de vida de aproximadamente 120 dias, a medida da quantidade de glicose ligada à hemoglobina pode fornecer uma avaliação do controle glicêmico médio no período de 60 a 120 dias antes do exame. Este é o propósito dos exames de HbA1c, sendo mais frequente a avaliação da hemoglobina A1c (D).<sup>2</sup>

Tradicionalmente, a HbA1c tem sido considerada representativa da média ponderada global das glicemias médias diárias (inclusive glicemias de jejum e pós-prandial) durante os últimos

4 meses. Na verdade, a glicação da hemoglobina ocorre ao longo de todo o período de vida do glóbulo vermelho, que é por volta de 120 dias. Porém, dentro desse período, a glicemia recente é a que mais influencia o valor da HbA1c. De fato, os modelos teóricos e os estudos clínicos sugerem que um paciente em controle estável apresentará 50% de sua HbA1c formados no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior e os 25% remanescentes no terceiro e quarto meses antes do exame (D),<sup>2</sup> como mostra a Figura 3.

O impacto de qualquer variação significativa (em sentido ascendente ou descendente) na glicemia média será “diluído” dentro de 4 meses, nos níveis de HbA1c. A glicemia mais recente causará o maior impacto nos níveis de HbA1c. Os exames de HbA1c deverão ser realizados regularmente em todos os pacientes com diabetes. Inicialmente, para documentar o grau de controle glicêmico em sua avaliação inicial e, subsequentemente, como parte do atendimento contínuo do paciente (D).<sup>2</sup>

### Importante

Frequência recomendada para os testes de HbA1c: os testes de HbA1c devem ser realizados pelo menos duas vezes ao ano por todos os pacientes diabéticos e quatro vezes ao ano (a cada 3 meses) por aqueles que se submetem a alterações do esquema terapêutico ou não estejam alcançando os objetivos recomendados com o tratamento vigente.

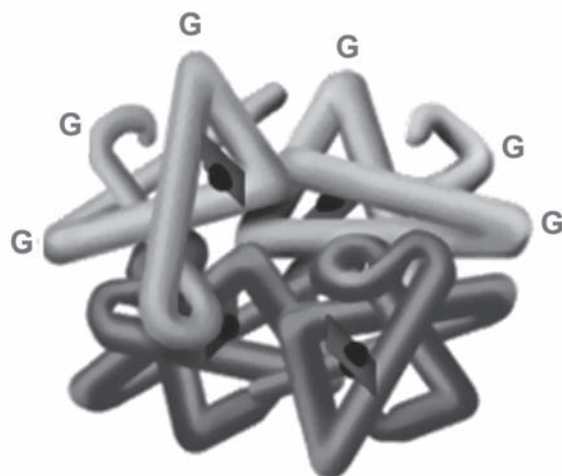


Figura 2 Molécula da hemoglobina mostrando a glicação das moléculas de glicose.

Para uma avaliação correta do resultado do teste de HbA1c, é necessário conhecer a técnica laboratorial utilizada na sua realização. Métodos laboratoriais distintos apresentam faixas de valores normais igualmente distintas. Em princípio, os laboratórios clínicos deveriam utilizar apenas os métodos laboratoriais certificados pelo National Glyco-hemoglobin Standardization Program (NGSP), o qual analisa o desempenho

1 mês antes	2 meses antes	3 meses antes	4 meses antes
50%	25%	25%	



Data da coleta de sangue para o teste de HbA1c

Figura 3 Impacto das glicemias mais recentes versus as “mais antigas” sobre os níveis de hemoglobina glicada.

do método analítico empregado e verifica se uma determinada técnica laboratorial é ou não rastreável a ele durante o estudo DCCT. Esses métodos certificados pelo NGSP medem especificamente a fração de hemoglobina glicada definida como HbA1c, fração esta que efetivamente está relacionada com o risco cardiovascular. Para esse grupo de testes certificados, a faixa de normalidade varia de 4 a 6% e a meta clínica definida é de um nível de HbA1c < 6,5% ou < 7%, conforme recomendações de diferentes sociedades médicas (D).<sup>2</sup>

## Conceito e implicações clínicas dos testes de glicemia

Os testes de glicemia podem ser realizados por meio de técnicas laboratoriais tradicionais executadas por laboratórios clínicos ou pela prática do automonitoramento domiciliar, que, quando realizada de modo racional, pode proporcionar uma visão bastante realista do nível do controle glicêmico durante todo o dia, o qual pode ser conseguido pela realização de perfis glicêmicos de seis pontos (três testes pré-prandiais e três testes pós-prandiais realizados 2 h após as principais refeições). Para pacientes insulinizados, recomenda-se a realização de mais um teste glicêmico durante a madrugada para a detecção de eventual hipoglicemia (D).<sup>6</sup>

Desde seu posicionamento oficial com o Standards of Medical Care in Diabetes – 2008, a American Diabetes Association (ADA) considera o automonitoramento glicêmico (AMG) parte integrante do conjunto de intervenções e componente essencial de uma efetiva estratégia terapêutica para o controle adequado do diabetes. Esse procedimento possibilita ao paciente avaliar a resposta individual à terapia e possibilita também ajuizar se as metas glicêmicas recomendadas estão sendo efetivamente obtidas. Os resultados do AMG podem ser úteis na prevenção da hipoglicemia, na detecção de hipo e hiperglicemias não sintomáticas e no ajuste da conduta terapêutica medicamentosa e não medicamentosa, tanto para portadores de diabetes *mellitus* do tipo 1 (DM1) quanto do tipo 2 (DM2), que varia apenas a frequência recomendada, a qual deve ser definida pelas necessidades individuais e metas de cada paciente (D).<sup>1</sup>

A função do AMG nos cuidados com as pessoas que sofrem de diabetes foi extensamente avaliada por uma conferência global de consenso, publicada como um suplemento do *The American Journal of Medicine*, de setembro de 2005. De acordo com este consenso, o AMG é uma parte integral, porém subutilizada, da estratégia integrada de gerenciamento da doença, tanto em portadores de DM1 quanto de DM2. As diretrizes sobre as frequências recomendadas e os horários para a realização dos testes de glicemia variam entre as associações internacionais de diabetes. Além disso, por falta de informações, os pacientes frequentemente desconhecem as ações mais adequadas que deveriam tomar em resposta aos resultados da glicemia obtidos pelo AMG. O objetivo dessa conferência global de consenso foi definir o AMG como uma ferramenta de auxílio para otimizar o controle glicêmico e complementar informações proporcionadas pela HbA1c, além de detectar excursões pós-prandiais e padrões inaceitáveis de perfil glicêmico, ajudando os pacientes a avaliar a eficácia de suas ações de estilo de vida e de seu esquema terapêutico. O AMG também contribui para redução do risco de hipoglicemia e manutenção de uma boa qualidade de vida (D).<sup>7</sup>

A importância do automonitoramento no DM1 é universalmente aceita. Por outro lado, sua utilidade para a avaliação do controle no DM2 tem sido contestada. Na verdade, o automonitoramento também é fundamental para os portadores de DM2, principalmente aqueles com tratamento insulínico. Não se deve discutir mais se essa prática é ou não útil no DM2, e sim qual frequência de testes seria a mais recomendada e a mais racional para cada paciente em particular.

Ao definir o esquema de automonitoramento da glicemia, deve-se ter em conta o grau de estabilidade ou de instabilidade da glicemia, bem como a condição clínica específica em que o paciente encontra-se em um determinado momento. As principais condições nas quais a frequência de testes deve ser ampliada estão descritas no Quadro 4 (D).<sup>6</sup>

Uma vez obtido o controle glicêmico e após se certificar de que o paciente já tem conhecimentos operacionais suficientes para gerenciar seu controle glicêmico, a frequência de testes de glicemia deve ser ajustada de acordo com três critérios principais: tipo de diabetes, esquema terapêutico utilizado e grau de estabilidade ou instabilidade do controle glicêmico, como mostra o Quadro 5.

### Importante

Não existe esquema padrão de frequência de testes glicêmicos que seja aplicável a qualquer paciente, indistintamente. É importante saber que a frequência de testes para portadores de DM2 deve ser determinada exclusivamente com base no perfil de resposta clínica do paciente ao tratamento instituído.

**Quadro 4** Fase de avaliação aguda: frequências sugeridas de testes de glicemia capilar, conforme a situação clínica.

Situação clínica	Frequência de testes
<b>Necessidade maior de testes</b>	<b>Perfil glicêmico: 3 dias por semana e seis testes por dia</b>
Início do tratamento	Testes pré-prandiais: antes do café da manhã, do almoço e do jantar
Ajuste da dose do medicamento	Testes pós-prandiais: 2 h após o café da manhã, o almoço e o jantar
Mudança de medicação	Testes adicionais para pacientes do tipo 1 ou do tipo 2 usuários de insulina: na hora de dormir e de madrugada (3 h da manhã)
Estresse clínico e cirúrgico (infecções, cirurgias etc.)	
Terapia com substâncias diabetogênicas (corticosteroides)	
Episódios de hipoglicemias graves	
HbA1c elevada com glicemia de jejum normal	

Adaptado de Pimazoni Netto A, Lerário AC, Minicucci W *et al.* Automonitoramento glicêmico e monitoramento contínuo da glicose. Posicionamento Oficial SBD nº 1. Revista Brasileira de Medicina, 2006 (suplemento especial 1).<sup>6</sup>

**Quadro 5** Fase de estabilidade: frequências sugeridas de testes de glicemia capilar, de acordo com a situação clínica.

Situação clínica	Frequência de testes
<b>Necessidade menor de testes</b>	<b>Frequência variável, conforme tipo, tratamento e grau de estabilidade glicêmica</b>
Condição clínica estável	Tipo 1: três testes ou mais por dia em diferentes horários, sempre
Baixa variabilidade nos resultados dos testes, com HbA1c normal ou quase normal	Tipo 2 insulinizado: três testes por dia em diferentes horários, dependendo do grau de estabilização glicêmica
	Tipo 2 não insulinizado: pelo menos dois a quatro testes por semana, em diferentes horários, dependendo do grau de estabilização glicêmica

Adaptado de Pimazoni Netto A, Lerário AC, Minicucci W *et al.* Auto-monitoramento glicêmico e monitoramento contínuo da glicose. Posicionamento Oficial SBD nº 1. Revista Brasileira de Medicina, 2006 (suplemento especial 1).<sup>6</sup>

## Conceito e implicações clínicas do monitoramento contínuo da glicose

O monitoramento contínuo da glicose (MCG) proporciona informações sobre a direção, a magnitude, a duração, a frequência e as causas das flutuações nos níveis de glicemia. Em comparação com o AMG convencional, que engloba algumas determinações diárias e pontuais da glicemia, o sistema de MCG proporciona uma visão muito mais ampla dos níveis de glicose durante todo o dia, além de proporcionar informações sobre tendências de níveis glicêmicos capazes de identificar e prevenir períodos de hipo ou hiperglicemia. Por outro lado, o AMG tem ampla indicação para uso frequente e rotineiro pelo portador de diabetes, enquanto o MCG tem suas indicações restritas a um grupo de condições clínicas especiais. As manifestações clínicas para a realização do exame de MCG incluem situações que exigem informação detalhada sobre as flutuações da glicemia, as quais somente podem ser detectadas mediante monitoramento contínuo (A).<sup>8</sup>

O procedimento do MCG está indicado para pacientes com DM1 ou DM2, desde que seja devidamente caracterizada a necessidade médica de um perfil glicêmico completo, com a finalidade de identificar alterações significativas das flutuações glicêmicas ocorridas durante as 24 h do dia. O Quadro 6 mostra resumidamente as principais indicações reconhecidas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para a realização do MCG, com base nas recomendações de Klonoff (A).<sup>8</sup>

## Conceito e implicações clínicas da glicemia média semanal e da variabilidade glicêmica

Novos conceitos e métodos de avaliação do controle glicêmico estão sendo mais intensamente divulgados desde 2008. Estudo clínico recentemente publicado ressalta a importância da utili-

**Quadro 6** Principais indicações reconhecidas pela SBD para o monitoramento contínuo da glicose.

A indicação mais importante do MCG é facilitar os ajustes na conduta terapêutica, com o objetivo de melhorar o controle glicêmico
Os referidos ajustes incluem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Substituição da insulina rápida pelo análogo de insulina ultrarrápida ou acréscimo de aplicações adicionais de insulina de ação rápida ou de análogo de insulina de ação ultrarrápida</li> <li>• Troca da insulina NPH por um análogo de insulina de longa duração ou inclusão de aplicações adicionais de insulina NPH</li> <li>• Ajustes de doses de insulina basal e prandial</li> <li>• Alterações na composição de carboidratos da dieta</li> <li>• Modificações nas metas desejáveis para glicemia pré ou pós-prandial</li> </ul>
Quantificação da resposta a um agente antidiabético
Avaliação do impacto de modificações do estilo de vida sobre o controle glicêmico
Monitoramento das condições nas quais um controle glicêmico intensivo é desejado (diabetes gestacional, diabetes em crianças, pacientes em UTI)
Diagnóstico e prevenção da hipoglicemia assintomática e noturna
Diagnóstico e prevenção da hipoglicemia pós-prandial

zação do conceito de glicemia média, definindo as correlações matemáticas entre os níveis de HbA1c e os níveis médios de glicemia, de tal modo a priorizar a utilização das médias glicêmicas em substituição aos valores de HbA1c (A).<sup>3</sup>

Na prática clínica, há uma necessidade urgente do desenvolvimento de métodos confiáveis de fácil implementação e utilização e de baixo custo para a avaliação em curto prazo do controle glicêmico e da adequação da conduta terapêutica. Essas informações possibilitarão reorientar a definição de novas abordagens de tratamento, com o objetivo maior de otimizar a terapêutica e combater a inércia clínica e seu impacto nocivo sobre a progressão das complicações crônicas do diabetes. Tanto a HbA1c quanto a frutossamina são métodos de avaliação de longo e médio prazos, respectivamente.

A utilização esporádica e não estruturada de testes de glicemia capilar não fornece os elementos necessários para a avaliação completa do estado glicêmico. Por outro lado, a realização de pelo menos três perfis glicêmicos diários de 6 ou 7 pontos (três glicemias pré-prandiais + três glicemias pós-prandiais + uma glicemia durante a madrugada para pacientes insulinizados) por semana possibilita estimar a glicemia média semanal (GMS) e viabilizar a avaliação do nível de controle glicêmico e da adequação da conduta terapêutica em curtíssimo prazo, quando esse método é utilizado em avaliações semanais durante o período de diagnóstico glicêmico e de ajustes terapêuticos.

Além disso, a glicemia média mostrou ser o melhor preditor de complicações macrovasculares no DM1 em comparação com a HbA1c, sendo provavelmente a melhor maneira de

se avaliar o risco cardiovascular (A).<sup>9</sup> Outros estudos em pacientes com DM1 confirmaram as correlações entre os níveis de HbA1c e os níveis médios de glicemia mediante sistemas de monitoramento contínuo da glicose (CGMS) (A).<sup>10-12</sup>

Estudos mais recentes confirmam a importância da variabilidade glicêmica como um fator de risco isolado, visto que oscilações muito amplas da glicemia ao redor de um valor médio ativam o estresse oxidativo e promovem dano tissular. Aliás, a importância da variabilidade glicêmica pode ser maior que a dos níveis elevados de HbA1c na determinação do risco de complicações cardiovasculares no paciente diabético tipo 2 (A).<sup>4,5</sup>

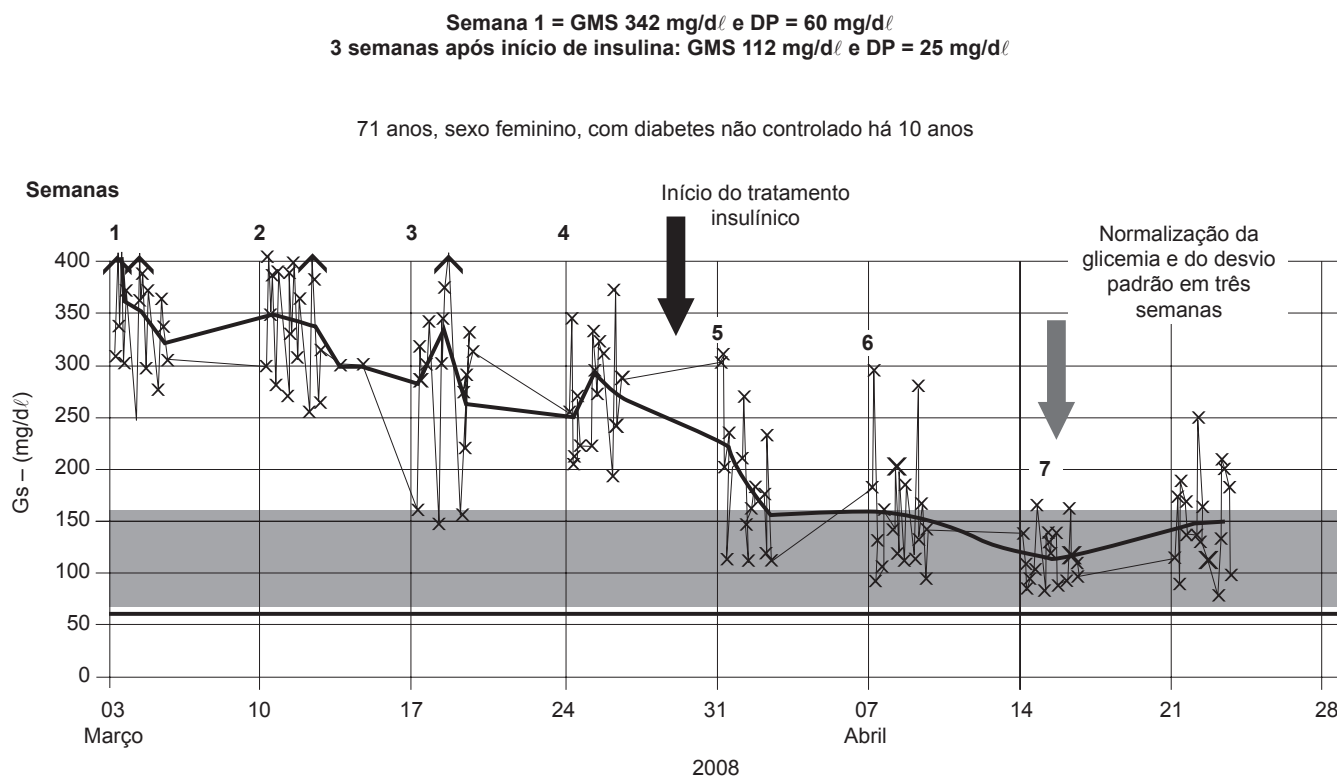
## Considerações especiais sobre a utilização da glicemia média semanal para a avaliação do controle glicêmico

Uma abordagem intensiva de controle do diabetes foi desenvolvida pelo Grupo de Educação e Controle do Diabetes – Centro de Hipertensão e Metabologia Cardiovascular do Hospital do Rim da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Esse método é uma derivação do automonitoramento domiciliar, que avalia o controle glicêmico do paciente por meio da realização de três perfis glicêmicos de 6 ou 7 pontos por semana. Os pacientes são atendidos semanalmente por uma equipe interdisciplinar e recebem monitor de glicemia e tiras

reagentes necessárias para a realização dos perfis glicêmicos. Os resultados das glicemias são baixados para um computador e, com o auxílio de um *software* específico, calculam-se a média e o desvio padrão dos resultados semanais. Os novos parâmetros utilizados por esse método incluem a glicemia média semanal, a variabilidade glicêmica (desvio padrão) e a análise gráfica do perfil glicêmico (C).

De posse desses dados, a equipe de atendimento pode verificar várias informações de importância, as quais possibilitam um ajuste semanal da conduta terapêutica com base na GMS, nos padrões de glicemia apresentados pelos perfis glicêmicos e no desvio padrão obtido a partir dos resultados dos perfis glicêmicos.

A Figura 4 mostra o gráfico de desempenho glicêmico de uma paciente que se recusava a receber tratamento insulínico e, depois de devidamente convencida pela equipe de atendimento, concordou em ser insulínizada. O gráfico revela que, após 3 semanas do início do tratamento insulínico, a paciente entrou em pleno controle glicêmico, assim definido quando são obtidos níveis de GMS < 150 mg/dℓ e desvio padrão < 50 mg/dℓ. Neste caso, o acompanhamento semanal com base nos parâmetros mencionados possibilitou que se alcançasse perfeita adequação da conduta terapêutica às necessidades terapêuticas da paciente em curtíssimo prazo (3 semanas), sem ter de aguardar a avaliação dos resultados dos testes de HbA1c, os quais demoram de 3 a 4 meses para manifestar a totalidade do efeito terapêutico da conduta adequada.



**Figura 4** Gráfico de desempenho glicêmico mostrando normalização da glicemia e do desvio padrão 3 semanas após o início da terapia insulínica. Redução da glicemia média semanal (GMS) de 342 mg/dℓ para 112 mg/dℓ e diminuição do desvio padrão (DP; expressão da variabilidade glicêmica) de 60 mg/dℓ para 25 mg/dℓ.

Quadro 7 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A redução dos níveis de HbA1c para valores < 7% demonstrou diminuir as complicações microvasculares e neuropáticas e, possivelmente, as complicações macrovasculares do diabetes, sobretudo no diabetes tipo 1	<b>A</b>
A meta de HbA1c para indivíduos selecionados deve ser estabelecida o mais próximo possível do limite superior da normalidade (< 6%), sem aumentar o risco de hipoglicemias significativas	<b>B</b>
Metas menos rígidas de HbA1c devem ser adotadas para pacientes com história de hipoglicemia grave, crianças, indivíduos com comorbidades importantes, pessoas com expectativas limitadas de vida e para aquelas com diabetes de longa duração e sem complicações microvasculares	<b>D</b>
Testes de HbA1c deverão ser realizados pelo menos duas vezes ao ano para os pacientes com controle razoável, e a cada 3 meses para os mais instáveis	<b>D</b>
A glicemia média estimada é um novo conceito na avaliação do controle glicêmico e sua utilização, em conjunto com os resultados da HbA1c, está sendo recomendada por entidades médicas internacionais relacionadas com o diabetes	<b>A</b>
A variabilidade glicêmica pode ser considerada um fator de risco independente para as complicações do diabetes	<b>A</b>
A utilização de perfis glicêmicos de 6 ou 7 pontos constitui-se em método mais preciso de avaliação da glicemia do que a realização de testes glicêmicos isolados	<b>D</b>
A frequência recomendada para o automonitoramento da glicemia deve ser definida em função do tipo de diabetes, do grau de estabilidade ou instabilidade glicêmica e das condições clínicas de cada paciente	<b>D</b>
O automonitoramento glicêmico também contribui para redução do risco de hipoglicemia e manutenção de uma boa qualidade de vida	<b>D</b>
O MCG está indicado em situações que exigem informações detalhadas sobre as flutuações da glicemia, as quais somente poderão ser detectadas mediante monitoramento eletrônico da glicose intersticial	<b>A</b>

(continua)

Quadro 7 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A utilização da GMS e do cálculo do desvio padrão como modo de expressão da variabilidade glicêmica possibilita a avaliação em curto prazo do nível de controle glicêmico e da adequação da conduta terapêutica	<b>C</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(suppl 1):S1-S94.
2. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1 c. Posicionamento Oficial – 2004 – A Importância da hemoglobina glicada (A1 c) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus: manifestações clínicas e laboratoriais. SBD, SBEM, ALAD, SBPC e FENAD, 2004 abr.
3. Nathan DM, Kuenen J, Borg R *et al*. A1 c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31:1473-8.
4. Monnie L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008; 31(suppl 2):S150-S4.
5. Ceriello A, Esposito K, Piconi L *et al*. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008; 57:1349-54.
6. Pimazoni Netto A, Lerário AC, Minicucci W *et al*. Automonitoramento glicêmico e monitoramento contínuo da glicose. Posicionamento Oficial SBD. *Rev Bras Med*. 2006; 1(suppl 1).
7. Bergenstal RM *et al*. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: Report of a Global Consensus Conference. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118(9A):S1- S6.
8. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2005; 28:1231-9.
9. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients. *Diabetologia*. 2008; 51(2):365-71.
10. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Relationship of A1 c to glucose concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 1:381-5.
11. Wolpert HA. The nuts and bolts of achieving end points with realtime continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2008; 31 (suppl 2):S146-S9.
12. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated hemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*. 2007; 50(11):2239-44.

# Métodos para Avaliação do Controle Glicêmico

## Introdução

O controle da glicemia reduz de maneira significativa as complicações do diabetes *mellitus* (DM).<sup>1,2</sup> Assim, métodos que avaliam a frequência e a magnitude da hiperglicemia são essenciais no acompanhamento do DM, pois visam aos ajustes no tratamento. Até a década de 1970, a avaliação do controle glicêmico era feita apenas com medida domiciliar da glicosúria e dosagens ocasionais de glicemia de jejum. Desde então, houve avanços significativos nos métodos utilizados, com o desenvolvimento de testes que avaliam o controle glicêmico em longo prazo, como a hemoglobina glicada (HbA1c), assim como aqueles que detectam flutuações da glicemia ao longo do dia, por exemplo, o automonitoramento da glicemia capilar (AMGC) e o sistema de monitoramento contínuo da glicose em líquido intersticial (CGMS).

## Dosagem de glicemia

A dosagem da glicemia geralmente é feita no soro ou plasma, mas alguns laboratórios medem-na no sangue total, que é 10 a 15% mais baixa. O método mais utilizado atualmente para dosagem de glicemia é o enzimático, com oxidase ou hexoquinase. O tubo ideal para coleta de sangue visando à dosagem da glicemia deve conter fluoreto. A coleta sem fluoreto pode ser efetuada, mas deve ser centrifugada logo após a venopunção. O armazenamento prolongado da amostra, sem centrifugação e sem fluoreto, possibilita o metabolismo da glicose pelas hemácias, as quais não necessitam de insulina para captação de glicose. A temperatura ambiente pode acelerar esse processo. Em refrigerador, a glicose permanece estável por algumas horas na amostra de sangue. A adição de fluoreto nos tubos evita esses processos, posto que inibe a glicólise.<sup>3</sup>

A dosagem de glicemia normalmente é realizada em jejum (sendo recomendada a ausência de qualquer ingestão alimentar, exceto água, por pelo menos 8 h). Hoje, sabe-se que a glicemia de jejum (GJ) é insuficiente para acompanhamento do controle glicêmico de pacientes com DM, pois reflete apenas uma medida pontual, no momento da coleta de sangue.

A dosagem de glicemia pós-prandial também pode ser efetuada (1 a 2 h após o início da ingestão alimentar) e avalia picos hiperglicêmicos pós-prandiais associados a risco cardiovascular, estresse oxidativo e aumento da mortalidade.<sup>4</sup> Entretanto, também representa uma medida pontual, que pode não

refletir o que ocorre nos demais dias e horários não avaliados, mas pode ser útil em pacientes com DM tipo 2 (DM2) que não realizam AMGC.

A dosagem de glicemia simultaneamente à realização de uma aferição da glicemia capilar pode ser utilizada para testar a acurácia dos resultados do automonitoramento. Esse teste deve ser feito de preferência em jejum, já que a concentração de glicose no sangue venoso e capilar é semelhante nesse estado, mas as amostras pós-prandiais podem ser 20 a 25% mais elevadas no sangue capilar. O uso de sangue venoso no glicosímetro, em vez do sangue capilar, pode eliminar tal problema.<sup>5</sup>

## Hemoglobina glicada

A medida da HbA1c é um método que possibilita avaliação do controle glicêmico em longo prazo. Deve ser solicitada rotineiramente a todos pacientes com DM duas a quatro vezes ao ano, desde a avaliação inicial, para determinar se o alvo do controle da glicemia foi obtido e/ou mantido. Recentemente, o teste foi reconhecido como um dos critérios para o diagnóstico de DM, quando  $\geq 6,5\%$  e pré-diabetes, entre 5,7 e 6,4%.<sup>6</sup>

O termo hemoglobina glicada é utilizado para designar a hemoglobina conjugada à glicose, processo que ocorre de maneira lenta, não enzimática e é diretamente proporcional à glicose no ambiente. Como as hemácias são livremente permeáveis à glicose, a medida de HbA1c reflete o histórico da glicemia ao longo dos 120 dias prévios, tempo de vida médio dos eritrócitos. A HbA1c é uma das formas de hemoglobina glicada. Sua mensuração representa o controle glicêmico de modo mais fidedigno do que a medida do total de hemoglobinas glicadas.<sup>7</sup>

A dosagem de HbA1c pode ser realizada por diversos métodos, sendo o ideal a cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC). A padronização dos resultados da HbA1c está sendo realizada mundialmente. Preconiza que, mesmo por diferentes métodos aceitos para dosagem, os resultados sejam calibrados de modo a ter a mesma faixa de referência, de acordo com a utilizada no Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).<sup>8</sup> É fundamental que os laboratórios brasileiros também participem dessa iniciativa, e isto vem acontecendo nos últimos anos.

Ao mensurar a HbA1c, avalia-se a média das glicemias do paciente nos últimos 120 dias. Este período não é analisado de maneira homogênea, já que eventos mais recentes contribuem

de modo mais significativo para o resultado final. Enquanto a participação do perfil glicêmico nos últimos 30 dias é de cerca de 50% do total, os dias 30 a 60 apresentam 25% e os últimos 60 dias são responsáveis por 25% apenas. Assim, o teste pode ser solicitado após 1 mês de modificações do tratamento para avaliar respostas a mudanças terapêuticas.<sup>3</sup>

Além disso, há variações das contribuições da glicemia de jejum e pós-prandial conforme o nível da HbA1c. Em pacientes com HbA1c próxima ao limite da normalidade, a contribuição da glicemia pós-prandial é mais significativa. Para níveis mais elevados de HbA1c ( $\geq 8,5\%$ ), a contribuição da glicemia de jejum é preponderante.<sup>9</sup>

Deve-se medir a HbA1c rotineiramente em todos os pacientes com diabetes. Naqueles em uso de antidiabéticos orais que não utilizam insulina e apresentam controle glicêmico satisfatório e estável, a avaliação *pode ser* feita pelo menos duas vezes por ano (A).<sup>10</sup> Nos demais, a medida é recomendada pelo menos três a quatro vezes ao ano. A frequência da mensuração de HbA1c precisa ser individualizada, dependendo da condição clínica do paciente e das mudanças efetuadas no tratamento.<sup>11</sup>

A maioria dos pacientes não gestantes deve ficar com HbA1c  $< 7\%$ , pois mostrou-se que este valor reduz complicações microvascular e se for desde o início do tratamento pode reduzir complicações macrovasculares no futuro.

Para pessoas com diabetes recente, longa expectativa de vida, sem doenças cardiovasculares e pouco risco de hipoglicemias, poderíamos ser mais rígidos, com metas de HbA1c  $< 6,5\%$ .

Ao contrário, pacientes com expectativa de vida mais curta, riscos maiores de hipoglicemia, problemas cardiovasculares, diabetes de longa duração, insulinizados e com complicações crônicas do diabetes, podem ser tratados menos rigidamente, com HbA1c  $< 8,5$  ou  $8\%$ .<sup>12</sup>

Tem sido proposta a utilização da glicemia média estimada (GME) como meio de “traduzir” melhor aos pacientes o significado prático da HbA1c. A GME é estabelecida por meio de um cálculo matemático simples, sendo  $GME = 28,7 \times A1c - 46,7$ .<sup>11,13</sup>

Embora a HbA1c seja um excelente indicativo do controle glicêmico na maioria dos casos, há fatores capazes de influenciar este parâmetro independentemente da glicemia, “falseando” os resultados obtidos.<sup>7,8,13</sup> Estes fatores devem ser suspeitados nos casos em que há discrepância entre a HbA1c e as glicemias capilares ao longo do período estudado, os quais estão enumerados a seguir:

- Anemias e hemoglobinopatias: a hemólise pode interferir na determinação da HbA1c, pois hemácias mais antigas são mais glicadas do que as mais jovens. Assim, se o tempo de vida das hemácias for reduzido (como ocorre na anemia hemolítica), a HbA1c pode ser falsamente baixa. Por outro lado, se a eritropoese é interrompida, como na anemia aplásica, haverá uma população de hemácias mais antigas e, conseqüentemente, mais glicadas, o que pode resultar em HbA1c falsamente elevada. Anemia ferropriva leva a resultados falsamente mais altos do que o esperado. Hemoglobinopatias também podem confundir os resultados da HbA1c, não apenas por alterar a sobrevida das hemácias, mas porque existe a possibilidade de hemoglobinas (Hb) anormais apresentarem sobreposição em seus picos eletroforéticos com HbA1c, afetando o seu resultado por alguns

métodos. Certos métodos de HPLC identificam e quantificam as Hbs variantes; outros apenas expressam resultados muito baixos ou altos. Os métodos imunológicos parecem não ser afetados por essa interferência.<sup>3,8,9</sup>

- Uremia: em pacientes urêmicos, a Hb sofre processo de carbamilação, e a medida de Hb carbamilada é um indicador útil do estado urêmico. Em pacientes com DM e insuficiência renal, a carbamilação da Hb pode interferir em sua glicação e levar a resultados falsamente mais elevados. Outro problema adicional em pacientes com insuficiência renal é o encurtamento da meia-vida das hemácias, o que também pode interferir na HbA1c.<sup>3,7,14</sup>
- Substâncias: o AAS pode levar à formação de um derivado de Hb “acetilado”, o qual pode interferir na determinação de HbA1c por alguns métodos, resultando em valores falsamente elevados. O consumo abusivo de álcool, semelhante ao AAS, pode levar à formação do mesmo derivado “acetilado”, interferindo também nas dosagens de HbA1c. A utilização prolongada das vitaminas C e E também tem sido estudada como possível fonte de interferência negativa nas dosagens de HbA1c por inibição direta da glicação da hemoglobina. Contudo, os resultados destes estudos são contraditórios e não está claro, até o momento, se o uso das vitaminas C ou E altera verdadeiramente os valores de HbA1c<sup>7</sup>
- Dislipidemia: hipertrigliceridemia muito acentuada pode interferir na mensuração de HbA1c por alguns métodos, ao menos o turbidimétrico, simulando resultados falsamente mais baixos do que aqueles correspondentes ao controle glicêmico.<sup>15</sup>

Ainda é controverso se há interferência na HbA1c por idade, etnia ou fatores individuais.

Recentemente, desenvolveu-se um monitor portátil de hemoglobina glicada que utiliza cinco microlitros de sangue capilar e fornece o resultado em porcentagem após 5 min. É um método com ótima acurácia,<sup>16</sup> certificado pela NGSP,<sup>17</sup> o qual pode ajudar no controle dos pacientes ambulatoriais para tomada de decisões terapêuticas, como recomenda a ADA.<sup>18,19</sup> Entretanto, não se encontra disponível no mercado brasileiro.

## Automonitoramento domiciliar das glicemias

O desenvolvimento do AMGC revolucionou o manejo do DM. Tal método é bastante útil para avaliação do controle glicêmico, de modo complementar à dosagem de HbA1c, e possibilita que os próprios pacientes identifiquem a glicemia capilar (GC) em diversos momentos do dia e corrijam rapidamente picos hiperglicêmicos ou episódios de hipoglicemia.

O AMGC é efetuado com a inserção de uma gota de sangue capilar em uma fita biossensora descartável contendo glicose desidrogenase ou glicose oxidase acoplada a um dispositivo médico (glicosímetro). A maioria dos glicosímetros utilizados quantifica glicose plasmática (esta informação está disponível na caixa de fitas). Após sofrer ação enzimática, há uma reação eletroquímica diretamente proporcional à concentração de glicose. A faixa de medição vai de 10 a 600 mg/dℓ (dependendo da marca do monitor).



Fitas reativas para medição de glicemia sem glicosímetro, mediante leitura visual por comparação com escala de cores, também estão disponíveis. O teste usa a reação glicose-oxidase/peroxidase que, com o auxílio de corantes, acarreta uma alteração na cor da fita, a qual é diretamente proporcional à concentração de glicose na amostra de sangue capilar. Esse teste, mais barato, não é recomendado, pois é bastante subjetivo, sujeito à interpretação do paciente e dependente da sua acuidade visual.

O AMGC é atualmente preconizado para pacientes com todos os tipos de DM, já que o método reduz o risco de hipoglicemias e melhora o entendimento do efeito dos diversos alimentos, do estresse, das emoções e dos exercícios sobre a glicemia. Além disso, pode ser usado para tomada de decisões sobre a dose de insulina a ser utilizada em tempo real.<sup>20</sup> Possibilita ainda ajustes de insulina de maneira retrospectiva, nas consultas médicas, com base nos resultados obtidos ao longo de semanas e meses. Estes resultados podem ser registrados manualmente pelo paciente durante este período ou transferidos diretamente para um computador com programas informatizados específicos. A avaliação com transferência computadorizada permite obter resultados mais fidedignos, evitando erros decorrentes da alteração de resultados pelo paciente, seja voluntariamente ou por equívocos nas anotações, devendo ser encorajado a isso.

Para pacientes em tratamento intensivo com múltiplas injeções de insulina ou sistema de infusão contínua, o AMGC deve ser realizado, no mínimo, 4 vezes/dia, geralmente antes e após as refeições e ao deitar.<sup>10</sup> Nesses casos, a GC é essencial para a determinação da dose de insulina a ser utilizada antes de cada refeição. Esta última é determinada pela contagem de carboidratos + correção da glicemia, sendo esta determinada por glicemia atual – glicemia-alvo/fator sensibilidade. O fator sensibilidade é determinado por 1.800/dose total de insulina em uso para pacientes que utilizam análogos ultrarrápidos de insulina e 1.500/dose total de insulina para aqueles em uso de insulina regular. Atualmente, há disponíveis *softwares* e aplicativos chamados de “calculadora de *bolus*”. São ferramentas que recebem a informação da contagem dos carboidratos e do valor da glicemia e oferecem uma sugestão do *bolus* a ser ministrado naquele momento. Levam em consideração não só tais dados, mas outros parâmetros, como alvo da glicemia, média de subida da glicemia, insulina ativa etc. Estas calculadoras mostraram-se melhores que o cálculo manual no controle glicêmico de DM1 em usuários de bombas de insulina.<sup>21</sup> Medidas mais frequentes da glicemia são recomendadas em situações especiais (gestação, doenças intercorrentes, cirurgias, alta variabilidade glicêmica, hipoglicemias não percebidas ou assintomáticas e períodos de intenso estresse emocional) ou em alguns dias selecionados de cada mês. AMGC também deve ser indicado antes de dirigir e realizar atividade física.<sup>10</sup>

Monitoramento pós-prandial pode ser recomendado a pacientes: (1) com HbA1c elevada e glicemias de jejum dentro do alvo; (2) em início de tratamento intensivo, com problemas em obter o controle glicêmico; (3) que estejam fazendo ajustes na contagem de carboidrato ou do fator sensibilidade. Medida de sete GC ao dia (pré e pós-prandial e ao deitar) por 3 dias pode ser bastante útil para avaliação do perfil glicêmico como

um todo em indivíduos em insulinoterapia intensiva do tipo basal-*bolus*,<sup>22</sup> a cada 3 ou 4 meses. Pacientes com DM2 em uso de esquemas menos agressivos de insulina geralmente podem necessitar de uma frequência menor de medidas por dia (duas ou três ao dia) do que aqueles em esquema basal-*bolus*.

Ainda não há consenso sobre a utilização de AMGC em pacientes com DM2 tratados apenas com antidiabéticos orais. Alguns recomendam seu uso em todos os casos (embora em uma frequência menor do que a preconizada para os usuários de insulina), sugerindo que essa conduta poderia tornar os pacientes mais independentes, cooperativos, motivados e cientes dos fatores que afetam suas glicemias. As diretrizes da SBD recomendam monitoramento em todos os tipos de DM, inclusive em casos de pacientes com DM2. É razoável indicar o teste para casos selecionados, como após grandes mudanças terapêuticas, em momentos de descompensação metabólica ou épocas de instabilidade do controle glicêmico.<sup>22</sup> Monitoramento ocasional da GC após as refeições pode ser útil em pacientes que usam medicamentos atuantes na glicemia pós-prandial.<sup>23</sup>

Uma importante limitação da AMGC é a necessidade de obtenção do sangue capilar na polpa digital. Embora o uso de dispositivos capazes de obter sangue com pouca ou nenhuma dor tenha reduzido esse problema, isso ainda é um incômodo para diversos pacientes. Em alguns glicosímetros, é permitido utilizar sangue capilar coletado de locais alternativos do corpo, como o antebraço, para resguardar a polpa digital. Apesar de úteis, podem demonstrar até 20% de diferença em relação ao sangue obtido em polpa digital, especialmente em períodos de mudanças rápidas da glicemia, como o pós-prandial ou pós-exercício, devendo ser evitados em situações de hipoglicemias ou pós-prandiais.<sup>3</sup> O desenvolvimento de novas técnicas de monitoramento da glicose não invasivas tem sido alvo de diversas pesquisas. Exemplo é o desenvolvimento de monitor de glicose via pulso de luz (espectroscopia) totalmente não invasivo, lentes de contato e outros.

## Sistema de monitoramento contínuo da glicose

Este método possibilita medição contínua da glicose no líquido intersticial, o que pode identificar tendências do perfil glicêmico não verificadas anteriormente pelo AMGC. O sistema funciona mediante a implantação de um sensor no tecido subcutâneo que transmite informações a um aparelho monitor, as quais podem ser transferidas para um computador. Apesar de o CGMS ser bastante útil em diversas situações clínicas, nem sempre está disponível no nosso meio, especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS).

O sensor é implantado de modo semelhante ao cateter de uma bomba de insulina e contém glicose oxidase. A glicose difunde-se por uma membrana para alcançar a camada com a enzima. Esta converte a glicose em sinal eletrônico, diretamente proporcional à concentração de glicose. Os sensores disponíveis no mercado brasileiro devem ser trocados a cada 3 dias (SOFT®) ou 6 dias (ENLITE®). Além disso, este novo modelo é quase 70% menor que o anterior, mais preciso e tem inserção em 90°, aumentando e muito a adesão ao tratamento.<sup>24</sup> A medida da glicose é feita a cada 10 s e as médias são

armazenadas a cada 5 min, o que perfaz, portanto, 288 médias ao dia. Há um atraso de 10 a 15 min em relação à GC e é necessária calibração pela glicemia capilar 2 a 4 vezes/dia.<sup>24</sup>

Os resultados obtidos com o sensor são transferidos para o monitor, aparelho semelhante a um holter, que armazena os dados e é utilizado para calibração. Nos modelos que possibilitam visualização em tempo real da glicose, estes resultados são apresentados no monitor. O sensor pode ser conectado ao monitor por meio de um cabo ou não conter fios, com transmissão dos resultados por radiofrequência. No Brasil, já se dispõe de método de diagnóstico cego (sem conhecimento dos resultados pelo paciente usuário) que utiliza sensor de glicose (Ipro2® – Medtronic) e não tem fios conectando os sensores aos monitores. Isto facilita a identificação de alterações glicêmicas em situações específicas, por 3 a 6 dias, que fornecem um relatório retrospectivo para posterior tomada de decisões da equipe de saúde.

O CGMS pode ser utilizado por um período limitado de tempo (geralmente 72 h) para avaliação retrospectiva do perfil glicêmico, ou por tempo indeterminado, como parte do tratamento. No primeiro caso, atualmente, o paciente utiliza o método por cerca de 72 h, após as quais os dados são transferidos para um computador e analisados retrospectivamente. As variações da glicemia são identificadas e associadas à alimentação, ao uso de insulina, ao sono e à atividade física dos pacientes. Estes dados devem ser registrados em um diário pelos próprios pacientes. Para essa modalidade de uso, o CGMS deve ter, preferencialmente, leitura “cega”. As principais indicações deste exame são: HbA1c discrepante de GC (nestes casos também é aconselhável dosar a frutossamina, pois pode tratar-se de condição que altere a Hb ou sua glicação), incapacidade de detectar tendências de hiperglicemia em pacientes com HbA1c elevada e relato de ausência de sintomas de hipoglicemia. Alguns autores recomendam sua utilização periódica por todos os usuários de sistema de infusão subcutânea de insulina. Após observações detalhadas das informações obtidas, podem ser realizados ajustes de insulina para melhorar o controle metabólico e evitar episódios de hipoglicemia.<sup>25</sup> Uma metanálise de estudos randomizados utilizando CGMS retrospectivo em DM1 revelou que, de modo geral, este não foi mais eficaz do que o AMGC para reduzir a HbA1c, mas melhorou a detecção da hipoglicemia noturna assintomática.<sup>26</sup>

O CGMS de forma mantida pode ser utilizado em pacientes usuários de insulina, normalmente diabéticos do tipo 1, em esquema basal-*bolus*, para guiar o uso de insulina. Neste caso, é essencial que a leitura seja disponível ao paciente em tempo real. As informações disponíveis são as médias de glicose exibidas a cada 5 min no monitor, setas que demonstram se a GC está caindo ou subindo e em qual velocidade (1, 2, 3 ou mais de 3 mg/dl/min para mais ou para menos), gráficos com indicadores do comportamento da glicose ao longo do tempo e alarmes para hipo e hiperglicemia. De modo geral, saber a tendência da glicemia é também muito importante assim como conhecer seu número absoluto. Estas informações podem reduzir o tempo de exposição à hiperglicemia, prevenir hipoglicemias, diminuir amplas flutuações da glicemia e modificar comportamentos por parte dos pacientes.<sup>27,28</sup> O monitoramento da GC continua recomendado para a tomada de decisões no manejo de hiper ou hipoglicemia, mesmo em pacientes que utilizam monitoramento contínuo. Já é uma realidade no mercado brasileiro o uso

de sensores de glicemia acoplados à bomba infusora, em que o próprio *display* da bomba é o receptor para o sensor, evitando dois aparelhos na cintura do paciente. Além disso, os dados do sensor podem ser utilizados na calculadora de *bolus* inserida na bomba para correções das glicemias.

Um grande estudo prospectivo comparando esquema basal-*bolus* com e sem CGMS em pacientes com DM1 demonstrou que, nos indivíduos com 25 anos de idade ou mais, o uso de monitoramento contínuo, com leitura dos resultados em tempo real, foi eficaz para reduzir a HbA1c. O benefício do tratamento foi associado à adesão ao mesmo (tempo de uso do sensor durante o período de estudo). A falta de adesão foi um importante fator limitante ao sucesso do tratamento em populações mais jovens.<sup>29,30</sup> O Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3 Trial (STAR 3) demonstrou recentemente o benefício do seu uso em todos os grupos etários, sem aumento do risco de hipoglicemia.<sup>31</sup>

É importante lembrar que nem todos os pacientes com DM1 são candidatos ao uso do CGMS como parte do seu tratamento. Além de ser um procedimento caro, necessita de grande adesão, motivação e conhecimento acerca do DM. Para seu início, o paciente e sua família devem ser esclarecidos acerca dos procedimentos a seguir e da persistência da necessidade de medir glicemias capilares regularmente. Atualmente, o uso de CGMS pode ser recomendado a pessoas com DM1 que demonstrem adesão satisfatória ao tratamento para reduzir a HbA1c em casos selecionados (boa motivação, boa adesão e incapacidade de alcançar HbA1c < 7%), assim como em exemplos de hipoglicemias frequentes ou assintomáticas. Também pode ser útil em ocasiões de glicemia lábil, gestantes, atletas, pacientes com gastroparesia ou que tenham medo de hipoglicemia capaz de limitar o uso adequado de insulina. Como não é possível disponibilizar esse procedimento pelo SUS em todos os casos, ele deve ser indicado apenas àqueles em que o controle glicêmico adequado (sem hiper ou hipoglicemias significativas) não foi obtido com todos os outros recursos disponíveis (uso de análogos, sistema de infusão subcutânea de insulina, orientação dietética, revisão do estilo de vida e educação adequada) e quando houver adesão ao tratamento.

Vale ressaltar também que o método apresenta limitações, como o atraso de 10 a 15 min em relação às glicemias capilares, pode subestimar hipoglicemias, tem uma incidência de erro de aproximadamente 15%, alto custo e ainda não há protocolos definidos para ajuste de dose de insulina com base nos resultados obtidos em tempo real. Mesmo nos usuários de sistema de infusão subcutânea de insulina acoplado ao CGMS (ao menos nos modelos disponíveis comercialmente em nosso meio), não há comunicação total entre a medida de glicose e a aplicação de insulina. Por conta disso, há a necessidade de que o paciente seja treinado para realizar os ajustes devidos no seu tratamento com os resultados obtidos, o que pode ser bastante complexo. Em 2014, foi lançada no mercado brasileiro uma bomba de insulina com funcionamento em conjunto a um sensor de glicose, a qual pode ser programada para suspensão automática da infusão de insulina por até 2 h quando a glicemia alcança um determinado valor definido pela equipe médica.

No final de 2014, foi lançado no mercado europeu um sensor de glicose com pretensões de substituir as medidas de glicemia capilar. Trata-se de um sensor com uma tecnologia

que utiliza glicose oxidase e ósmio para evitar interferência de oxigênio e, por isso, não necessita de calibração pela glicemia capilar. Tem excelente acurácia e precisão (próximo a 10%) e cada sensor dura 14 dias. Para leitura da glicemia basta passar o leitor sobre o sensor. É possível realizar uma leitura a cada minuto. Recomenda-se colocar o sensor atrás do braço. Os dados obtidos são baixados para o computador pelo *software* AGP® (Ambulatory Glucose Profile). Está previsto o lançamento do produto no mercado brasileiro para o início de 2016.

Têm-se desenvolvido também diversos tipos de sensores de glicose não invasivos, sem utilização de sangue capilar. Entre eles, sensores de luz na polpa digital, que utilizam tecnologia para medir a glicemia nos dedos como é feito atualmente nas oximetrias. Outros tipos são sensores com nanopartículas em tatuagens, sensores para medir a glicose nos olhos, como lentes de contato, sensores de respiração, entre outros. Também há o desenvolvimento de sensores invasivos, intravasculares para medir a glicemia em unidades de terapia intensiva com acurácia e precisão muito grandes, e de modo contínuo.<sup>32</sup>

Assim, o CGMS representa um importante avanço, porém ainda é uma tecnologia em evolução, com muitos aspectos a serem aprimorados ao longo dos próximos anos. Entretanto, com os dados disponíveis, o CGMS pode ser útil para:

- Melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1 que estejam motivados a usá-los durante a maior parte do tempo
- Identificar tendências de hiper ou hipoglicemias não detectadas apenas com o AMGC.

## Gerenciamento de dados

Atualmente, estão à disposição de profissionais de saúde, bem como de pacientes, *softwares* para fazer o gerenciamento dos dados obtidos tanto pelos monitores de glicose quanto pelos sensores de glicose e também das próprias bombas de infusão de insulina.<sup>33</sup> Todas as marcas de glicosímetro disponíveis no mercado desenvolveram *softwares* para essa finalidade. Em comum, os monitores devem sempre estar com data e horário acertados para poderem transferir seus dados. As informações disponíveis podem ser visualizadas em vários modos. Os mais utilizados são o modo de tendências, no qual a glicemia aparece evolutivamente por data, e, talvez o mais importante, o de agrupamento dos dados de glicemia pelo horário do dia (MODAL). Com este modo, podem-se ajustar as doses de medicamentos e das insulinas basal e de *bolus*. Porém, ainda temos outros modos como *logbook*, gráficos de pizza e outros. Com um pouco de prática, é possível rapidamente tirar várias conclusões importantes para a tomada de decisão durante a avaliação do paciente. As desvantagens seriam a necessidade de um computador para essa finalidade e, principalmente, porque cada marca de monitor usa um *software* próprio. Portanto, necessita-se de vários *softwares* e cabos para a transmissão dos dados. É possível que, no futuro, haja uma unificação da utilização deles por alguma empresa ou universidade independente.

## Pâncreas artificial

O conceito de pâncreas artificial deve ser bem esclarecido. Até o momento, o que chamamos de pâncreas artificial (PA) é o acoplamento de sensores de glicose com as bombas de infusão.

Este acoplamento dá-se por meio de *softwares* extremamente específicos, com algoritmos muito complexos para que possam “trabalhar” sozinhos. Esse é o ponto atual da dificuldade. Tais algoritmos devem entender a medida da glicemia pelo sensor e decidir o quanto de insulina tem de ser injetado em determinado momento.<sup>34</sup> O verdadeiro PA virá quando não houver mais a necessidade da ajuda humana para a tomada de decisões. Estuda-se ainda o desenvolvimento de PA com infusão de insulina e glucagon (chamado de pâncreas biônico), bem como de sensores de glicose que poderão ser também infusores de insulina e, quem sabe, glucagon, deixando, assim, o mínimo de materiais acoplados ao corpo do paciente. O desenvolvimento do PA é algo que permanece em fases iniciais, porém certamente muito conhecimento será adquirido a partir desses estudos.

## Outros métodos

### Frutosamina

Mede a glicação das proteínas séricas de um modo geral, das quais a principal é a albumina. Como a albumina tem um *turnover* de 2 semanas, a frutosamina reflete o controle glicêmico ao longo deste período. É uma alternativa útil nos casos em que a confiabilidade da dosagem de HbA1c é comprometida por fatores que interferem neste parâmetro, como anemias ou hemoglobinopatias. Entretanto, uma associação entre os níveis de frutosamina e o desenvolvimento de complicações crônicas do DM não foi tão bem estabelecida quanto para os níveis de HbA1c.<sup>3</sup>

### 1,5-anidroglicitol

O 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) é o principal polioli circulante e tem sido proposto como um indicador de hiperglicemia pós-prandial. Sua reabsorção nos túbulos renais é inibida de maneira competitiva pela glicose. Desse modo, conforme aumenta a filtração glomerular de glicose em vigência de hiperglicemia, cai a sua reabsorção tubular, o que provoca elevação de sua excreção renal e queda de seu nível sérico. Consequentemente, o 1,5-AG sérico reflete inversamente a glicosúria e o tempo permanecido em hiperglicemia.<sup>35</sup> Esse teste tem sido proposto como um índice de labilidade do controle glicêmico e tempo de exposição à hiperglicemia, especialmente pós-prandial. Estudos indicam que a redução de 1,5-AG é um marcador de hiperglicemia pós-prandial mesmo quando a HbA1c está dentro do alvo terapêutico.<sup>36</sup> Este exame não é rotineiramente disponível na prática clínica, mas é possível que sua importância clínica cresça ao longo dos próximos anos.

## Metas de controle glicêmico |

### O objetivo a se alcançar

As metas para controle glicêmico incluem controle das glicemias de jejum, pós-prandial e HbA1c. Os objetivos do tratamento devem ser individualizados, diferindo conforme a idade do paciente, suas comorbidades, expectativa de vida e grau de percepção de hipoglicemias. Os Quadros 1 e 2 resumem as principais recomendações atuais para metas de controle glicêmico por diferentes sociedades médicas.<sup>11,37</sup>

**Quadro 1** Recomendações de controle glicêmico para adultos com DM, de acordo com as diversas sociedades médicas.

Instituições	Glicemia pré-prandial (mg/dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)	HbA1c (%)
Associação Americana de Diabetes (ADA)	80 a 130	< 180	< 7
Federação Internacional de Diabetes (IDF)	< 115	< 160	< 7
Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AAACE)	< 110	< 140	< 6,5
Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)	< 100	< 160	< 7

**Quadro 2** Recomendações da ISPAD e ADA para o controle glicêmico de crianças e adolescentes de todas as faixas etárias.

	Jejum ou pré-prandial (mg/dL)	Pós-prandial (mg/dL)	Ao dormir	Hemoglobina glicada (%)
<b>Ideal ISPAD</b>	65 a 100	80 a 126	80 a 100	< 6,05
<b>Ótimo ISPAD</b>	90 a 145	90 a 180	120 a 180	< 7,5%
<b>ADA</b>	90 a 130		90 a 150	< 7,5%

ISPAD: The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; ADA: Associação Americana de Diabetes.

De modo geral, o alvo de HbA1c preconizado pode ser < 7%. Entretanto, em casos selecionados, a meta pode ser mais rígida (< 6,5%), desde que isso seja seguro ao paciente e com baixa frequência de hipoglicemias. O uso de metas mais rígidas nestes casos, sem doença cardiovascular e preferencialmente desde o início do tratamento, pode ser baseado na redução do risco microvascular obtido em análises de subgrupos dos estudos DCCT, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) e Action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron MR controlled evaluation (ADVANCE), que evidenciaram redução do risco de complicações microvasculares com valores de HbA1c próximos à normalidade.<sup>1,2,38,39</sup>

Em outras situações clínicas, por outro lado, o alvo glicêmico pode ser um pouco mais elevado do que o habitual, como insuficiência renal ou hepática, as quais predispõem ao aparecimento de hipoglicemia. O mesmo pode ser preconizado para indivíduos com hipoglicemias assintomáticas ou graves, idosos, pacientes com baixa expectativa de vida ou complicações micro ou macrovasculares significativas.<sup>40</sup> Um controle menos rígido da glicemia também parece razoável em indivíduos com longa duração do DM que tenham mantido um mau controle metabólico por longos períodos, levando em consideração estudos como o Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), o qual demonstrou que instituição do controle intensivo da glicemia em pacientes com DM2, longa duração da doença e HbA1c elevada foi associada a aumento da mortalidade.<sup>41,42</sup> Por outro lado, pacientes com DM que adotaram o controle intensivo da glicemia desde o início do tratamento apresentaram claros benefícios do controle glicêmico, tanto na redução de complicações micro quanto macrovasculares, conforme demonstrado pelo UKPDS.<sup>38</sup>

Recentemente, tem sido reconhecida a importância da variabilidade de glicose em pacientes com DM. Estudos indicam que grandes variações da glicemia estão associadas ao desenvolvimento de estresse oxidativo e complicações crônicas da doença. Cálculos matemáticos baseados na amplitude média de picos hiperglicêmicos durante a realização do CGMS ou no desvio padrão das GC obtidas com o AMGC estão sendo

avaliados como modo de medir esta variabilidade e, possivelmente, irão tornar-se parte dos objetivos do tratamento do DM nos próximos anos.<sup>43</sup>

**Quadro 3** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A medida da glicemia de jejum é insuficiente para monitoramento do controle metabólico do DM	<b>A</b>
A medida periódica da HbA1c é recomendada duas a quatro vezes ao ano a todos os pacientes com DM. A frequência deste teste deve ser estabelecida de acordo com a condição clínica do paciente e as mudanças efetuadas no tratamento	<b>A</b>
O objetivo da HbA1c tem de ser individualizado conforme a idade do paciente, suas comorbidades e o tempo de DM. Na maioria dos pacientes adultos sem complicações significativas, um alvo < 7% deve ser preconizado	<b>A</b>
O automonitoramento da glicemia capilar é essencial para o controle metabólico de pacientes com DM em insulino terapia intensiva com esquema basal-bolus, devendo ser realizado 4 vezes/dia. Nos demais pacientes, a frequência do automonitoramento precisa ser individualizada	<b>A</b>
Avaliação da glicemia pós-prandial pode ser útil em pacientes: (1) com HbA1c elevada e glicemias de jejum dentro do alvo; (2) ainda no início de tratamento intensivo, com problemas em obter o controle glicêmico; (3) que estejam fazendo ajustes na contagem de carboidrato ou do fator sensibilidade; (4) usuários de medicamentos para o controle da glicemia pós-prandial	<b>B</b>

(continua)

Quadro 3 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O sistema de monitoramento contínuo da glicose com avaliação retrospectiva dos resultados parece ser uma ferramenta útil para detectar hipoglicemias noturnas assintomáticas e auxiliar na redução da HbA1c em pacientes com DM1	<b>B</b>
O sistema de monitoramento contínuo da glicose com leitura dos resultados em tempo real pelo paciente pode ser benéfico para reduzir a HbA1c e o risco de hipoglicemias em indivíduos com DM1, desde que estes estejam dispostos a utilizar o dispositivo pela maior parte do tempo e sejam extremamente motivados	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos (estudos não controlados); (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-53.
- Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA *et al*. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(7):1761-73.
- Choi SW, Benzie IF, Ma SW *et al*. Acute hyperglycemia and oxidative stress: direct cause and effect? *Free Radic Biol Med*. 2008; 44(7):1217-31.
- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE *et al*. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 25:750-86.
- The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 jul; 32(7).
- Camargo JL, Gross JL. Glico-hemoglobina (HbA1 c): Aspectos clínicos e analíticos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48(4):451-63.
- Saudek CD, Brick JC. The clinical use of hemoglobin A1c. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2009; 3(4):629-34.
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and post-prandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1 c. *Diabetes Care*. 2003; 26:881-5.
- Guilfoyle SM, Crimmins NA, Hood KK. Blood glucose monitoring and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: meter downloads versus self-report. *Pediatr Diabetes*. 2011 sep; 12(6):560-6. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00735.x. [Epub 2011; Mar 11].
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care*. 2010 jan; 33:S11-S61.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care*. 2014 jan; 37(Suppl 1):S14-S80.
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R *et al*. A1 c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1 c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31:1473-8.
- Hammounda AM, Mady GE. Correction formula for carbamylated haemoglobin in diabetic uraemic patients. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38(Pt 2):115-9.
- Garrib A, Griffiths W, Eldridge P *et al*. Artefactually low glycated haemoglobin in a patient with severe hypertriglyceridaemia. *J Clin Pathol*. 2003; 56:394-5.
- Bode BW *et al*. Advances in hemoglobin A1C point of care technology. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2007; 1:319-25.
- Knaebel J, McKiernan W, Xie C *et al*. Correlation of A1C now+glycated hemoglobina (A1C) assay to an NGSP standardized laboratory, 2008.
- Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1 c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999; 22:1785-89.
- Miller CD, Barnes CS, Phillips LS *et al*. Rapid A1 c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care*. 2003; 26:1158-63.
- Coster S, Gulliford MC, Seed PT *et al*. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2000; 4(12):i-iv; 1-93.
- Lepore G, Dodesini AR, Nosari I *et al*. Bolus calculator improves long-term metabolic control and reduces glucose variability in pump-treated patients with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Aug; 22(8):e15-6.
- Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA *et al*. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California kaiser permanente diabetes registry. *Am J Med*. 2001; 111:1-9.
- Evans JM, Newton RW, Ruta DA *et al*. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ*. 1999; 319:83-6.
- Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H *et al*. Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with guardian and Veo calibration algorithms. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Mar; 14(3):225-31.
- Joslin Diabetes Center. Clinical Guideline for adults with diabetes, 2010. pp. 1-3.
- Farmer A, Wade A, Goyder E *et al*. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomized trial. *BMJ*. 2007; 335:132.
- Fabiato K, Buse J, Duclos M *et al*. Clinical experience with continuous glucose monitoring in adults. *Diabetes Technol Ther*. 2009 jun; 11(Suppl 1):S93-S103.
- Gilliam LK, Hirsch IB. Practical aspects of real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009 jun; 11(Suppl 1):S75-82.
- Chetty VT, Amulla A, Oduyungbo A *et al*. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood fingerstick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HbA1c) levels in type 1 diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 jul; 81(1):79-87.
- Montagnana M, Lippi G, Guidi GC *et al*. The juvenile diabetes research foundation continuous glucose monitoring study group. *NEJM*. 2008 oct; 359(14):1464-76.
- Bergental RM, Tamborlane WV, Ahmann A *et al*. Star 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *NEJM*. 2010; 363(4):311-20.
- Skjaervold NK, Solligård E, Hjelme DR *et al*. Continuous measurement of blood glucose: validation of a new intravascular sensor. *Anesthesiology*. 2011 jan; 114(1):120-5.
- Guilfoyle SM, Crimmins NA, Hood KK. Blood glucose monitoring and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: meter downloads versus self-report. *Pediatr Diabetes*. 2011 sep; 12(6):560-6. doi:10.1111/j. 1399-5448. 2010. 00735.x. [Epub 2011 Mar 11.]
- O'Grady MJ, Retterath AJ, Keenan DB *et al*. The use of an automated, portable, glucose control system for overnight glucose control in

- adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Department of Endocrinology and Diabetes, Princess Margaret Hospital for Children, Perth, Western Australia, Australia, 2012 aug.
35. Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008; 8(1):9-19.
  36. Yamanouci T, Akanuma Y. Serum 1,5 anhydroglucitol (1,5 AG): new clinical marker for glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994; (Suppl):S261-S8.
  37. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the management of diabetes Mellitus. *Endocrine Practice*. 2007; 13(Suppl 1):18.
  38. Holman RR, Paul SK, Bethel MA *et al*. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1577-89.
  39. Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al*. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-72.
  40. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group. *N Engl J Med*. 2000; 342:381-9.
  41. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO *et al*. American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009; 32:187-92.
  42. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP *et al*. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-59.
  43. Kilpatrick ES. Arguments for and against the role of glucose variability in the development of diabetes complications. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 jul 1; 3(4):649-65.

# Monitoramento da Glicemia na Doença Renal Crônica

## Introdução

O diabetes tipo 2 (DM2) é uma doença crônica altamente prevalente em todo o mundo, acometendo 18 a 20% dos adultos com mais de 65 anos. Estima-se que aproximadamente 285 milhões de pessoas no mundo todo (7%), entre 20 e 79 anos, tenham diabetes atualmente, dos quais 70% vivem em países de rendas médias e baixas. Espera-se que esse número cresça em mais de 50% nos próximos 20 anos, caso programas preventivos não sejam implementados. A expectativa é de que, em 2030, em torno de 438 milhões de pessoas (ou 8% da população adulta) tenham diabetes. O maior crescimento é esperado em regiões em desenvolvimento, como no Brasil. No país, a prevalência é de 5 a 7% do total da população; ou seja, em torno 7,6 milhões de pessoas.<sup>1</sup>

O tratamento do diabetes exige uma *expertise* que envolve desde o conhecimento da fisiopatologia da doença, as possíveis complicações, os tratamentos mais atualizados disponíveis, assim como as mudanças na propedêutica. Isso tudo, aliado a um conhecimento detalhado do paciente, é a única maneira de se tentar obter um excelente controle glicêmico, evitando-se as complicações que podem ser causadas pela tentativa de se otimizar o tratamento.<sup>2</sup>

Antes do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) não existia a evidência de que um controle glicêmico intensivo, determinado por uma terapia mais agressiva aliada ao monitoramento e acompanhamento médico mais frequente, pudesse diminuir as complicações a longo prazo causadas pelo diabetes tipo 2.<sup>3</sup>

Embora a hiperglicemia seja o marco bioquímico do diabetes, a hemoglobina glicada (A1c) tornou-se lentamente a pedra fundamental para o diagnóstico e o acompanhamento do diabetes desde a sua introdução rotineira na prática clínica em 1976.<sup>4</sup>

Obviamente, há fatores confundidores na dosagem da A1c; dentre eles, destacamos a diferença no equilíbrio intracelular-extracelular da glicose, o tempo de sobrevivência das hemácias (anemia hemolítica) e os determinantes genéticos não glicêmicos da glicação da hemoglobina. Por essa razão, basear-se na A1c como o único critério para o diagnóstico de diabetes em não caucasianos pode levar a erros de classificação. Em adição ao seu papel recente como um marcador de diagnóstico, a A1c é utilizada na avaliação do grau de controle metabólico em diabéticos e na predição de risco de complicações vasculares.<sup>5</sup>

Há evidências conflitantes sobre o papel da A1c em refletir o controle glicêmico a longo prazo em pacientes com doença renal crônica (DRC). Além disso, a associação entre controle glicêmico e os desfechos pode ser diferente em pacientes com ou sem DRC. A uremia constrói um ambiente interno único, o que requer a análise de cada caso, existindo assim a necessidade de avaliar marcadores para monitorar o controle da glicemia especificamente na população com DRC.<sup>6</sup>

## O diabético portador de doença renal crônica

O número de pessoas com DRC que necessitam de diálise cresce de modo assustador. O censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia mostrou que 91 mil pacientes dependem de diálise no país.

Esse número tem relação direta com o aumento do DM, visto que, juntamente com a hipertensão arterial, o diabetes constitui a principal causa da DRC. Frente às evidências de que o controle glicêmico diminui a velocidade de progressão da insuficiência renal, é importante um bom controle da hiperglicemia desde estágios mais precoces das DRC.<sup>7</sup>

A DRC é considerada atualmente um problema de saúde pública e constitui uma das principais complicações nos pacientes com diabetes. Cerca de 20 a 40% dos pacientes com DM2 acabam evoluindo para nefropatia. O manejo da hiperglicemia nos pacientes com insuficiência renal é desafiador devido ao risco elevado de episódios de hipoglicemia. Assim, opções terapêuticas são limitadas para esse perfil de pacientes.<sup>8</sup>

## Marcadores de controle glicêmico

Níveis elevados de glicemia promovem o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis, afetando a retina, os rins, os nervos e os vasos sanguíneos grandes e pequenos. A hiperglicemia continuada é tóxica para o organismo por três mecanismos distintos: promoção da glicação de proteínas, hiperosmolaridade e aumento dos níveis de sorbitol intracelular.<sup>9</sup>

O monitoramento glicêmico visando à prevenção de complicações agudas e crônicas é fundamental no manejo do diabetes. Dessa maneira, abordaremos os principais marcadores de controle glicêmico e as suas limitações nos pacientes com DRC.

## Dosagem da glicose

A glicose é a fonte primária de energia e, para alguns tecidos em especial, a única fonte de energia (p. ex., para o sistema nervoso e retina). Uma concentração constante de glicose deve estar disponível para ser utilizada, mantendo a homeostase.<sup>10</sup>

A metodologia de dosagem da glicemia é bem menos precisa e acurada do que a maioria dos médicos percebe. Estudos mostram que 41% dos instrumentos têm um viés significativo com o método de referência que resultaria em potencial erro de classificação de até 12% dos pacientes. Além disso, a manipulação da amostra (ou seja, do sangue total coletado contendo anticoagulante EDTA) pode levar a erros pré-analíticos potenciais.<sup>11</sup>

### Principais métodos laboratoriais utilizados

O método enzimático colorimétrico, com a enzima glicose oxidase, utilizando-se plasma obtido após centrifugação do sangue venoso, é o mais empregado e utiliza as enzimas hexoquinase e glicose-6-fosfato-desidrogenase.<sup>12</sup> A linearidade do método é de 700 mg/dℓ.

É possível utilizar plasma ou soro. Para o plasma, é necessário realizar a coleta do sangue utilizando um antiglicolítico contendo um inibidor da glicólise (em geral, fluoreto). As amostras de sangue não contendo antiglicolítico devem ser centrifugadas e o soro, separado imediatamente. Nos casos em que há demora nesse procedimento, a queda da glicose pode ser significativa e alterar o diagnóstico ou o monitoramento do paciente diabético.

### Armazenamento e estabilidade da amostra

O analito é estável por 8 h em amostras coletadas com antiglicolítico. No plasma, soro e outros líquidos já separados das células, a glicose permanece estável por 3 dias, entre 2 e 8°C, se não houver contaminação bacteriana.

## Principais interferentes técnicos

### Método de ponto final

Valores de bilirrubina maiores que 10 mg/dℓ produzem interferências negativas. Para amostras contendo concentração de triglicerídios maior que 1.100 mg/dℓ, pode-se minimizar o efeito da turvação utilizando o branco de amostra ou diluindo-a com NaCl 150 mmol/ℓ (0,85%) e repetindo a medição.

### Método cinético

Valores de bilirrubina até 10 mg/dℓ, hemoglobina até 150 mg/dℓ e triglicerídios até 3.500 mg/dℓ não produzem interferências significativas. Ácido ascórbico em concentrações acima de 100 mg/dℓ também interfere na reação, produzindo resultados falsamente diminuídos.

### Condições clínicas que interferem no método

Pacientes diabéticos em uso continuado de clorpropamida podem desenvolver hipoglicemias importantes, muito difíceis de serem corrigidas. Nos casos de pessoas em jejum prolongado ou de obesos submetidos a dietas de baixíssimo valor calórico, a glicemia pode ser diminuída. Nas 24 horas que sucedem a ingestão de álcool, ocorre redução da glicemia.

Várias outras substâncias podem afetar o metabolismo da glicose; dentre elas estão glicocorticoides, tiazídicos e outros diuréticos, que podem aumentar a glicemia. O Quadro 1 cita alguns exemplos de alteração glicêmica devido a medicações.

Nos pacientes com doença renal, é comum que seja necessário realizar modificações no tratamento do diabetes à medida que a doença progride, levando em consideração os fatores que predis põem à hipoglicemia, como uso de medicamentos com excreção preponderantemente renal. Em geral, as sulfonilureias de curta ação são metabolizadas pelo fígado

**Quadro 1** Interferência de medicamentos em exames laboratoriais do perfil glicídico.

Aumento da glicemia		Diminuição da glicemia	
Interferente	Mecanismo	Interferente	Mecanismo
Estradiol	Contra-insulínico	AAS	↑ sensibilidade tecidual
Fenitoína	↓ secreção de insulina	Ácido ascórbico	Interferência analítica
Tetraciclina	Interferência analítica	Metronidazol	Interferência analítica
Levotiroxina	Mobilização de glicogênio	Paracetamol	Interferência fisiológica e analítica
Quetiapina	Mobilização de glicogênio	Betabloqueadores	↓ mobilização de glicose
Tiazídicos	↓ secreção de insulina	-	-
Flufenazina		-	-
Haloperidol		-	-
Imipramina		-	-
Isoniazida		-	-
Levodopa	Desconhecido	-	-
Lítio		-	-
Meperidina		-	-
Nortriptilina		-	-
Sildenafil		-	-



para formas inativas que são excretadas pela urina; enquanto as de ação mais longa têm menor metabolização hepática e são excretadas intactas na urina.

As sulfonilureias são especialmente contraindicadas em pacientes urêmicos. A aceto-hexamida e a tozalamida são rapidamente metabolizadas pelo fígado. A aceto-hexarmida é metabolizada a uma forma reduzida, a hidroxil-hexamida, que é duas vezes mais potente que o produto original; 75% são excretados pelo rim nesta forma, produzindo frequentes hipoglicemias. A clorpropamida é a sulfonilureia de ação mais prolongada, com vida média de 36 h, praticamente não é metabolizada no fígado, e tem excreção renal; também pode provocar retenção hídrica e hiponatremia devido à sua ação sobre a secreção de hormônio antidiurético. Como todas essas são sulfonilureias de primeira geração, praticamente não são mais utilizadas no Brasil.

As sulfonilureias de segunda geração (tais como glibenclamida, glipizida, gliquidona e glicazida) são mais potentes que as anteriores, mais rapidamente metabolizadas e apresentam vida média curta e rápida excreção renal. A exceção entre elas é a gliquidona, que é eliminada preferencialmente por via biliar-intestinal, podendo ser utilizada em pacientes com redução da função renal ainda não avançada. No Brasil, no entanto, não há disponibilidade.

Quando a doença renal está em estágio mais avançado, geralmente opta-se por manter média glicêmica mais alta. Assim, a glicemia dosada em jejum poderá estar mais elevada sem que signifique mau controle do DM.

A metformina pertence à classe das biguanidas, agindo perifericamente aumentando a sensibilidade à insulina; é a medicação mais utilizada nos diabéticos tipo 2, sendo a primeira opção. Um terço é metabolizado no fígado e 2/3 são excretados pela urina. Como os metabólitos são inativos e a excreção renal é rápida, a ação hipoglicemiante é menos intensa que a das sulfonilureias de curta duração, e não costuma alterar a glicemia de maneira significativa nas fases iniciais da doença renal.

## Preparo para o exame

Para finalidade diagnóstica, a coleta deve ser precedida por jejum de 8 a 12 h, com ingestão livre de água. Recomenda-se atividade física e alimentação habituais no dia anterior ao exame e dieta padronizada com 150 g de carboidratos. Se o paciente já for diabético e o exame for solicitado como parte da avaliação periódica, recomenda-se que seja realizada a ceia normalmente e que o sangue seja coletado o mais cedo possível após o paciente se levantar, de modo a evitar hipoglicemia devido ao prolongamento do jejum. Após a coleta, a medicação habitual é então administrada.

## Monitoramento glicêmico domiciliar ou automonitoramento

Monitoramento glicêmico domiciliar ou automonitoramento (AM) é um recurso de grande valia tanto para o paciente como para o médico, pois é, sem dúvida, dentre os marcadores de controle glicêmico, o que fornece o maior número de informações sobre o dia a dia alimentar e as respostas glicêmicas obtidas. Pimazzoni-Netto *et al.* estabelecem os seguintes critérios, que devem ser seguidos visando à produção de resultados favoráveis, otimizando o uso do AM:<sup>9</sup>

- O paciente deve estar orientado quanto ao uso adequado e aos benefícios proporcionados pela correta prática do automonitoramento
- O paciente deve seguir uma prática continuada de educação em diabetes, não apenas na fase inicial da descoberta da doença, mas também conforme a evolução da doença
- Não existe uma frequência de testes que possa ser recomendada para todos os pacientes. Muito pelo contrário, essa frequência deve ser individualizada e adaptada às condições clínicas de cada paciente
- Os resultados do automonitoramento devem ser efetivamente utilizados pelo médico e pelos demais profissionais de saúde, com o objetivo de promover ajustes constantes na conduta terapêutica e na orientação complementar das áreas de enfermagem, nutrição, psicologia e educação física.

O AM não apresenta interferentes relacionados com os diabéticos com DRC; suas limitações se referem à necessidade de treinamento e acesso econômico às fitas. Contudo, não há dúvida de que é fundamental estabelecer um padrão de variação glicêmica. A importância da variabilidade glicêmica como um fator isolado de risco cardiovascular é bem estabelecida.<sup>13</sup>

Outro dado importante em relação ao AM é a possibilidade de fazer o *download* das informações em *softwares* específicos para esse fim, produzindo gráficos de acompanhamento que facilitam a compreensão e a tomada de decisão.

## Hemoglobina glicada

A glicação é uma reação não enzimática de ligação da glicose à proteína – neste caso, à hemoglobina –, originando o termo hemoglobina glicada (A1c). Em vista disso, o termo hemoglobina glicosilada é incorreto. O termo genérico “hemoglobina glicada” refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares. Tal processo consiste em concentração e tempo-dependente. Em termos práticos, significa que quanto maior a concentração de glicose disponível, maior será a concentração de A1c. Com relação ao tempo, ocorre o contrário, pois quanto maior o tempo decorrido, menor é a ligação da glicose à molécula de hemoglobina.<sup>12</sup>

Em contraste com a glicose no plasma, a A1c representa glicação não enzimática, que depende da concentração de glicose no compartimento intraeritrócito. Embora vários estudos tenham encontrado uma boa correlação (positiva) entre as concentrações de A1c e glicose em pacientes diabéticos com e sem DRC, a relação variável entre A1c e glicose média estimada (eAG) continua a ser uma fonte potencial de preocupação.<sup>14</sup>

É interessante notar que geralmente 97% da hemoglobina é HbA. Somente 6% da HbA sofre o processo de glicação, sendo chamada de HbA1. Noventa e quatro por cento da HbA não sofre ação de nenhum açúcar, e é chamada de HbA0. Por sua vez, a HbA1 é dividida em subpartes de acordo com o tipo de açúcar que produz a glicação. Vinte por cento da HbA1 recebe influência da frutose 1,6-difosfato e da glicose 6-fosfato, constituindo HbA1a e HbA1b. O restante (ou seja, 80% da HbA1) é glicado de acordo com a variação da glicemia, recebendo o nome de HbA1c.

## Principais métodos laboratoriais utilizados

Os métodos aprovados pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) são os seguintes:

- Cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC) – método que foi aplicado no estudo Diabetes Control and Complication Trials (DCCT)
- Cromatografia de afinidade (HPLC) pelo ácido borônico
- Enzimático
- Imunoensaio
- Eletroforese por capilaridade.

Como os diversos métodos quantificam proporções diferentes de hemoglobina glicada, os resultados não são equivalentes. No entanto, em uma amostra sem variantes de hemoglobinas ou presença de interferentes, há excelente correlação entre eles. Por meio do NGSP, os resultados da hemoglobina glicada podem ser expressos por um meio que forneça resultados que informem de maneira equivalente sobre o *status* glicêmico do paciente, independentemente do método utilizado; de modo que o mesmo critério possa ser aplicado a qualquer um deles. Essa entidade padronizou esses métodos de forma que os resultados sejam comparáveis aos do DCCT, no qual se estabeleceu a relação entre a média da glicose no sangue e o risco para complicações vasculares. Além disso, em seu *site*, fornecem uma lista de métodos e de laboratórios em todo o mundo, cuja certificação depende da demonstração de precisão aceitável, bem como que estejam de acordo com os padrões do DCCT ([www.ngsp.org](http://www.ngsp.org)).<sup>12</sup>

## Interferentes técnicos mais importantes

São possíveis interferentes na dosagem de A1c, dependendo do método:

- Aumentando: insuficiência renal (a ureia aumentada liga-se à hemoglobina, produzindo hemoglobina carbamylada que interfere no ensaio da A1c); uso de ácido acetilsalicílico (liga-se à hemoglobina, produzindo hemoglobina acetilada, interferindo no ensaio de A1c; em geral, ocorre com doses elevadas de AAS); hipertrigliceridemia; hiperbilirrubinemia
- Diminuindo: fatores inibidores da glicação da hemoglobina (p. ex., vitaminas C e E).

## Condições clínicas que interferem no método

São possíveis interferentes na dosagem de A1c, dependendo do método:

- Aumentando: policitemia, anemia por deficiência de ferro, ácido fólico ou vitamina B12; alcoolismo crônico; opiáceos
- Diminuindo: condições que encurtam a meia-vida das hemácias (p. ex., anemias hemolíticas, hemorragias); intoxicação por chumbo; deficiência de eritropoetina secundária à insuficiência renal; mieloma múltiplo; hipertireoidismo; leucemia; queimaduras graves com perda de líquido e proteínas.<sup>12</sup>

## Preparo para o exame

Não é necessário jejum para a coleta do material. O sangue pode ser armazenado em refrigerador por 1 semana; amostras heparinizadas devem ser dosadas, no máximo, em 48 h.

A A1c recebe outras influências que não a glicemia, e aí está a principal razão pela qual a sua dosagem é questionada em pacientes com DRC. Dentre essas influências, destacamos as apresentadas a seguir.

## Eritropoese e vida média das hemácias

A formação da HbA1c depende da interação (intensidade e duração) entre as concentrações de glicose e hemácias do sangue. Em média, as hemácias sobrevivem 117 dias em homens e 106 dias em mulheres. Em determinado momento, uma amostra de sangue contém hemácias de diferentes idades, com predominância de elementos mais jovens e diferentes graus de exposição à hiperglicemia.<sup>15</sup> A HbA1c expressa a média da glicemia nos últimos 90 dias, mas o Quadro 2 mostra o impacto das glicemias recentes no nível de A1c.

Uma discordância sem causa aparente entre A1c e outras medidas de controle da glicemia pode ser, em parte, o resultado de diferenças no tempo de vida eritrocitária. Uma diminuição da eritropoese, decorrente de deficiência de ferro ou de vitamina B12 ou de anemia aplásica, leva a aumento do número de hemácias envelhecidas e, em conformidade, a aumento progressivo da HbA1c não relacionado com o controle da glicemia.<sup>16</sup>

Anemia por deficiência de ferro provoca aumento na HbA1c de até 2%, o que pode ser revertido com a suplementação de ferro. Ao contrário, observa-se diminuição na HbA1c após a administração de eritropoetina, ferro e vitamina B12 e nos casos de anemia hemolítica. Devido a uma redução da sobrevivência das hemácias, as hemácias mais jovens têm menos tempo de exposição ao ambiente glicêmico e, portanto, menos glicação.<sup>17</sup>

## Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias, cujo exemplo mais comum é a anemia de células falciformes e talassemias, podem levar a problemas de interpretação da HbA1c. Nessas alterações, além do fenômeno normal de glicação de HbA0 para formar HbA1c, outros produtos de glicação derivados de HbC (populações africanas), HbD (populações indígenas), HbE (populações asiáticas) ou HbS (anemia falciforme) são formados em complemento ou em substituição de HbA1c.<sup>16</sup>

## Glicação da hemoglobina

No terceiro National Health and Nutrition Examination Survey, o consumo de álcool foi associado a baixos níveis de HbA1c entre 1.024 adultos com diabetes. Esses achados foram confirmados em um grande estudo de *follow-up* com 38.564 pacientes adultos com diabetes tipo 1 ou 2. O aumento do consumo de álcool prediz valores menores de A1c. Níveis de pH dentro da hemácia podem aumentar (baixo pH de hemácias) ou diminuir (pH elevado de hemácia) a HbA1c. Em pacientes com insuficiência renal crônica, a peroxidação lipídica de Hb pode aumentar a glicação da hemoglobina. A ingestão crônica de ácido acetilsalicílico e de altas doses de antioxidantes (p.

Quadro 2 Impacto das glicemias recentes no nível de HbA1c.

1 mês antes	2 meses antes	3 meses antes	4 meses antes
50%	25%	25%	

ex., vitaminas C e E) pode reduzir a HbA1c devido à inibição da glicação. Não está claro se esses fenômenos poderiam levar a uma mudança de conduta na prática clínica.<sup>18</sup>

### Ensaios laboratoriais

Além das alterações descritas anteriormente, é importante destacar que novas metodologias detectam de maneira diferente a presença das hemoglobinopatias e da hemoglobina carbamylada que pode interferir na dosagem. HbA1c dosada por HPLC detecta a fração carbamylada diferentemente da imunoturbidimetria que não identifica essa fração; em consequência, pacientes com insuficiência renal apresentam níveis de A1c mais elevada se dosada por HPLC.

O Quadro 3 descreve a capacidade de detecção das hemoglobinopatias pelas principais metodologias.

### Albumina glicada

A dosagem de albumina glicada (AG) está ganhando interesse como um potencial marcador de controle glicêmico. AG é uma cetoamina formada a partir da oxidação não enzimática da albumina pela glicose. Como a meia-vida da albumina é de aproximadamente 15 dias, a AG é uma medida de controle glicêmico a curto prazo (ou seja, 2 a 3 semanas) e, como tal, pode atuar como um índice de tempo intermediário do controle glicêmico.<sup>19</sup>

Várias metodologias podem ser utilizadas para a dosagem da AG – dentre elas, cromatografia de afinidade, cromatografia de permuta iônica, HPLC, técnicas de imunoensaio, eletroforese capilar e outros ensaios eletroforéticos e enzimáticos. Não é influenciada por sexo, tempo de vida das hemácias e terapêutica com eritropoetina. Para a concentração de albumina do soro, os resultados se a AG estaria mais baixa são conflitantes; portanto, no paciente com DRC e hipoalbuminemia, é necessário que o resultado seja interpretado com cautela.

No entanto, os resultados podem ser afetados por idade, estado nutricional, albuminúria, cirrose, disfunção da tireoide e tabagismo. Recomenda-se a não utilização da FG quando a albumina for inferior a 3,0 g/dL. AG é inversamente influenciada pelo índice de massa corporal, massa de gordura corporal e tecido adiposo visceral.<sup>20</sup>

### Frutosamina glicada

Frutosamina é o nome genérico dado a todas as proteínas glicadas, das quais a albumina é a fração plasmática majoritária, depois da hemoglobina. Embora a dosagem de frutosamina possa ser automatizada, apresente menor custo e seja mais rápida que a dosagem de A1c, não há consenso da sua utilidade clínica.<sup>21</sup>

O nível de frutosamina se correlaciona melhor com os níveis médios de glicose nos últimos 10 a 14 dias. Por se tratar de

uma medida de proteínas totais do soro glicada com albumina glicada representando algo em torno de 90% dessas proteínas, as concentrações de frutosamina podem ser influenciadas pelas concentrações de proteínas séricas e perfil de proteínas diferentes.

Além disso, a frutosamina é influenciada pela concentração de bilirrubina e de substâncias com baixo peso molecular, como o ácido úrico e a ureia, podendo apresentar resultados duvidosos no paciente com ureia significativamente elevada. A frutosamina glicada (FG) não é modificada por alterações do metabolismo de hemoglobina, mas é afetada por alterações no *turnover* de proteínas. Os valores de referência dependem da idade, do sexo, da população da amostra e do método de ensaio aplicado.<sup>22</sup>

Negativamente, dados mostram resultados contraditórios relativos à correlação entre frutosamina e a concentração de glicose em pacientes com DRC. Mudanças significativas na concentração de proteínas e tempo de meia-vida podem ter efeito na proporção de proteína glicada. Assim, os resultados devem ser analisados com cautela ou até invalidados em pacientes com síndrome nefrótica. Recomenda-se a não utilização da FG quando a albumina for inferior a 3,0 g/dL. Outros fatores são doenças da tireoide, administração de glicocorticoides, cirrose hepática e icterícia.<sup>22</sup>

### 1,5-Anidroglicitol

1,5-Anidroglicitol (1,5-AG) é outro marcador de glicemia, um poliál plasmático de ocorrência natural na dieta que é mantido constante durante a normoglicemia mediante filtração e reabsorção renal. A função fisiológica e o metabolismo do 1,5-AG não estão totalmente definidos. 1,5-Anidroglicitol (1,5-AG) é um análogo da glicose não metabolizável encontrado no plasma após ingestão. Caracteriza-se pela excreção urinária, filtração através dos glomérulos, taxa de 5 a 10 g/l e reabsorção tubular muito alta (> 99%), que é inibida pela glicose durante períodos de hiperglicemia.<sup>23</sup> Praticamente todo o 1,5-AG filtrado pelo rim é reabsorvido em condições normais. Contudo, quando as concentrações glicêmicas ultrapassam o limiar renal, ocorre diminuição da concentração plasmática de 1,5-AG devido à inibição competitiva com a glicose pela reabsorção tubular proximal. Não se sabe até que ponto poderia ser afetado pela DRC. Com relação à interferência analítica, a creatinina somente altera o 1,5-AG quando está acima de 10 mg/dL.

Os níveis de 1,5-AG no sangue se alteram em menos de 24 h após episódios hiperglicêmicos, cuja repetição diminui drasticamente a sua concentração. Os valores de 1,5-AG refletem a hiperglicemia ao longo de aproximadamente 1 semana. A medição de 1,5-AG poderia desempenhar papel adjuvante no controle do diabetes, especialmente como um marcador único a curto prazo para excursões de hiperglicemia para além do limiar glucosúrico.<sup>24</sup>

Quadro 3 Detecção das hemoglobinopatias pelas principais metodologias.

Método	HbC	HbS	HbE	HbD	HbF
HPLC troca iônica	Não	Não	Sim	Sim	Sim (> 5%)
Imunoturbidimetria	Não	Não	Não	Não	Sim
HPLC afinidade	Sim	Não	Sim	Não	Não

HPLC: cromatografia líquida de alta performance.

Em indivíduos não diabéticos, o 1,5-AG apresenta correlação positiva com a creatinina. Nos indivíduos não diabéticos com DRC, observou-se que o aumento de creatinina e a uremia podem estar associados ao aumento deste analito. Em diabéticos, enquanto alguns estudos relataram correlação negativa em diabéticos tipo 1, outros não observaram qualquer correlação.

Esse analito não sofre interferência significativa de hemólise moderada (até 125 mg/dℓ de hemoglobina), icterícia (até 53 mg/dℓ de bilirrubina) e de lipemia (até 1.153 mg/dℓ de triglicerídios), ácido ascórbico (até 25 mg/dℓ) e ácido úrico (até 20 mg/dℓ).

A Figura 1 mostra a correlação entre cada marcador e o tempo de hiperglicemia que ele reflete.

## Discussão

A relação entre A1c e glicose é mais complexa em estágios mais avançados da DRC em virtude de uma grande variabilidade na hemoglobina, estado nutricional e inflamação. Além disso, essas comorbidades subjacentes também podem dificultar o valor prognóstico da A1c.

As diretrizes atuais recomendam a A1c como o biomarcador preferido do controle glicêmico em pacientes com DRC com meta de 7% para evitar ou retardar a progressão das complicações microvasculares do diabetes, incluindo nefropatia diabética.<sup>3</sup> No entanto, essas orientações se referem principalmente a estágios iniciais da DRC. Em pacientes diabéticos com doença avançada, sugere-se que o objetivo de um controle glicêmico muito intensivo, A1c < 6,5%, possa estar associado a aumento da mortalidade.

Um estudo de coorte avaliando 54.757 diabéticos em hemodiálise observou que a A1c média > 8% ou a glicemia média > 200 mg/dℓ pareciam estar associadas a maior mortalidade cardiovascular por todas as causas.<sup>25</sup>

Uma recente metanálise investigando a relação entre A1c e risco de morte em pacientes diabéticos em hemodiálise mostrou que o nível de A1c continua a ser uma ferramenta clínica útil na predição de risco de mortalidade.<sup>26</sup>

Embora a albumina glicada apresente vantagens em pacientes com DRC, alguns autores argumentam que esta é caracterizada por uma homeostase de albumina anormal, e que o limiar de albumina sérica em que o risco de morte aumenta varia por modalidade de diálise.<sup>27</sup> Na presença de hipoalbuminemia, a glicação das proteínas do plasma está aumentada. No entanto, a albumina glicada parece refletir o percentual de albumina que é glicada, independentemente da concentração

de albumina sérica total; no entanto, para comprovar essa observação, são necessários mais estudos em grande escala com pacientes em diálise.<sup>28</sup>

A albumina glicada parece ser um marcador superior na capacidade de refletir a exatidão do controle glicêmico em comparação com a HbA1c em pacientes com nefropatia diabética. No entanto, devido aos dados limitados, ausência de estudos sobre os resultados de intervenção com base em albumina glicada e sua metodologia cara e laboriosa, parece prematuro abandonar a A1c em favor da albumina glicada.<sup>29</sup>

Desse modo, recomendamos que os pacientes diabéticos com DRC sejam monitorados da melhor maneira possível, em uma tentativa de prevenção de progressão da doença e aumento das complicações. Para isso, a sugestão é o monitoramento da A1c a cada 3 meses, associado ao automonitoramento domiciliar, quando possível. Outros exames como a frutossamina glicada, a albumina glicada e o 1,5-AG poderiam ser utilizados como ferramentas adicionais, e não substituindo a hemoglobina glicada.

### Quadro 4 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A HbA1c é o marcador de controle glicêmico de escolha no diabético	<b>A</b>
O nível de HbA1c se correlaciona diretamente com a incidência de complicações crônicas do diabetes <i>mellitus</i>	<b>A</b>
O valor de meta da HbA1c deve variar de acordo com o paciente, a depender de uma série de fatores, especialmente comorbidades	<b>A</b>
A DRC é uma complicação importante do DM e as alterações secundárias à falência renal dificultam o monitoramento do controle glicêmico	<b>B</b>
A hemodiálise e a diálise peritoneal introduzem interferentes específicos que alteram a confiabilidade nos métodos de avaliação do controle glicêmico	<b>B</b>
Em pacientes com DM associado à DRC, a frutossamina pode ser útil no monitoramento do controle glicêmico.	<b>B</b>
A HbA1c é uma ferramenta clínica útil na predição de risco de mortalidade em pacientes com DM e DRC	<b>A</b>
Em pacientes com DM e DRC, com anemia importante, a albumina glicada parece ser superior à HbA1c na avaliação do controle glicêmico	<b>B</b>
O automonitoramento é um excelente método para avaliação do controle glicêmico	<b>B</b>
A associação de vários métodos de análise do controle glicêmico do paciente diabético com DRC parece trazer mais confiabilidade ao clínico	<b>B</b>

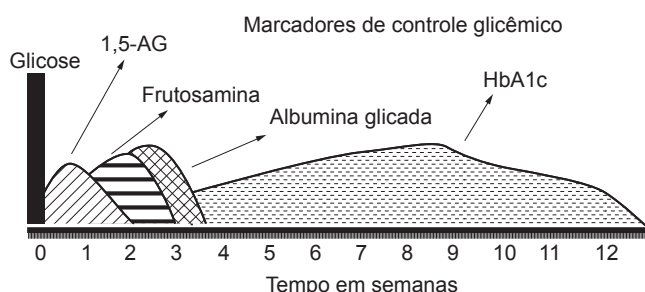


Figura 1 Tempo em semanas de cada marcador de controle glicêmico.

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos (estudos não controlados); (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- American Diabetes Association. Standards of in diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014 Jan.; 37 Suppl 1.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60: 850-86.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
- American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine *et al*. Consensus statement on the worldwide standardization of the HbA1c measurement. *Diabetologia*. 2007; 50: 2042-3.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Variability in the relationship between mean plasma glucose and HbA1c: implications for the assessment of glycemic control. *Clin Chem*. 2007; 53: 897-901.
- U.S. Renal Data System (2011). *USRDS 2011 Annual Data Report: Chapter: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics and Treatment Modalities*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2011.
- Sesso RC, Lopes AA, Thome FS *et al*. [Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012]. *J Bras Nefrol*. 2014; 36: 48-53.
- Pimazoni-Netto A, Rodbard D, Zanella MT. Rapid improvement of glycemic control in type 2 diabetes using weekly intensive multifactorial interventions: structured glucose monitoring, patient education, and adjustment of therapy – a randomized controlled trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2011; 13(10): 997-1004.
- Alberti KG, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Me*. 1998; 15: 539.
- Nathan D, Davidson MB, DeFronzo RA *et al*. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2007; 30: 753-9.
- Vencio S, Fontes R, Scharf M. *Manual de exames laboratoriais na prática do endocrinologista*. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica. 2013; p. 298.
- Ceriello A, Esposito K, Piconi L *et al*. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008; 57: 1349-54.
- Chen HS, Wu TE, Lin HD *et al*. Hemoglobin A(1c) and fructosamine for assessing glycemic control in diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55(5):867-74.
- Cohen RM, Franco RS, Khera PK *et al*. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood*. 2008; 112: 4284-91.
- Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes*. 2009; 1: 9-17.
- Uzu T, Hatta T, Deji N *et al*. Target for glycemic control in type 2 diabetic patients on hemodialysis: effects of anemia and erythropoietin injection on hemoglobin A(1c). *Ther Apher Dial*. 2009; 13: 89-94.
- Speeckaert M, Van Biesen W, Delanghe J, Slingerland R, Wiecek A, Heaf J *et al* for the European Renal Best Practice Guideline Development Group on Diabetes in Advanced CKD. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 1-11.
- Schleicher ED, Olgemöller B, Wiedenmann E *et al*. Specific glycation of albumina depends on its half-life. *Clin Chem*. 1993; 39:625-8.
- Okada T, Nakao T, Matsumoto H *et al*. Influence of age and nutritional status on glycated albumina values in hemodialysis patients. *Intern Med*. 2009; 48: 1495-9.
- Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC *et al*. Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26: 163-7.
- Mittman N, Desiraju B, Fazil I *et al*. Serum fructosamine versus glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control, hospitalization, and infection in diabetic hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2010; 117: S41-5.
- Yamanouchi T, Akanuma Y. Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG): new clinical marker for glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994; 24: S261-8.
- Nerby CL, Stickle DF. 1,5-anhydroglucitol monitoring in diabetes: a mass balance perspective. *Clin Biochem*. 2009; 42: 158-67.
- Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP *et al*. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes*. 2012; 61: 708-15.
- Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR *et al*. Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63(1):84-94.
- Spiegel DM, Breyer JA. Serum albumina: a predictor of long-term outcome in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23: 283-5.
- Freedman BI. A critical evaluation of glycated protein parameters in advanced nephropathy: a matter of life or death: time to dispense with the hemoglobina A1C in end-stage kidney disease. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1621-4.
- Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL *et al*. Measurement of Hba(1C) in patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta*. 2013; 418: 73-6.

# Gerenciamento Eletrônico do Diabetes | Uso da Tecnologia para Melhor Controle Metabólico do Diabetes

## Introdução

Desde o final do século 20, aconteceram grandes avanços tecnológicos no tratamento do diabetes. Esses avanços possibilitaram que milhares de pacientes pudessem ter melhoria nos resultados do tratamento da doença, facilitaram o seu manejo e contribuíram para um entendimento mais profundo das variações glicêmicas e de como obter o melhor controle sobre elas.

Neste capítulo, citaremos os mais importantes desses avanços que possibilitaram o gerenciamento eletrônico do diabetes, contribuindo para melhora dos controles glicêmicos, diminuição dos episódios de hipoglicemia e hiperglicemia e facilidade de cálculos e manejo do diabetes, pela equipe de saúde e pelo paciente e sua família. Os avanços são:

- A bomba de infusão de insulina, que, embora tenha sido desenvolvida e seu uso difundido nos EUA desde 1970, no Brasil chegou há cerca de 15 anos e está sendo cada vez mais conhecida e prescrita
- Os sensores de glicose: desde os de uso médico até os novos sensores de tempo real de uso individual e acoplados a sistemas de infusão contínua de insulina
- Os *softwares*, que, mediante seu acesso, seja pela internet, seja pelo celular, possibilitam um gerenciamento mais eficaz do diabetes e das excursões glicêmicas pelo paciente, por seus familiares e pela equipe de saúde.

## Bomba de infusão de insulina

O objetivo da terapêutica com o sistema de infusão contínua (SIC) de insulina, mais comumente chamado de bomba de infusão de insulina, é simular ao que ocorre no organismo da pessoa sem diabetes, mantendo a liberação de insulina durante 24 h para tentar obter níveis normais de glicose entre as refeições e liberar insulina nos horários de alimentação.

Dessa maneira, em vez de receberem múltiplas doses de injeções subcutâneas de insulina de curta a longa duração, os pacientes, em uso da bomba, passam a receber uma infusão subcutânea contínua de análogos ultrarrápidos em forma de doses basais ao longo do dia e *bolus* antes das refeições.<sup>1</sup>

A bomba de infusão de insulina é um dispositivo mecânico com comando eletrônico, do tamanho de um *pager*, pesando cerca de 80 a 100 g. Colocada externamente ao corpo, presa na cintura, pendurada por dentro da roupa ou no pescoço, a bomba de infusão deve ser usada ao longo das 24 h do dia. Na maioria dos sistemas de infusão de insulina, a bomba é ligada a um tubo plástico fino, que tem uma cânula flexível de teflon, com uma agulha-guia, a qual é inserida sob a pele, geralmente no abdome, e, por ela, envia insulina ao tecido subcutâneo do paciente continuamente em microdoses, de acordo com a dosagem previamente definida pelo médico. Outros locais de aplicação da cânula que podem ser usados, mas que normalmente têm menor absorção de insulina, são a região lombar, as coxas e até mesmo os membros superiores.<sup>2</sup> Áreas com lipodistrofia, cicatrizes ou quaisquer outras alterações na pele devem ser evitadas.<sup>3</sup> As bombas de insulina são muito precisas. A liberação de insulina durante as 24 h é automática e feita por meio de uma programação prévia, podendo ser constante ou variável. Podem-se programar doses tão pequenas quanto 0,025 UI/h, ou nenhuma insulina por algumas horas, adaptando-se às diferentes necessidades de cada período do dia.

Por não ser à prova d'água, ela deve ser desconectada da cânula (por período máximo de até 2 h) quando o paciente quiser nadar ou tomar banho.

Os implementos da bomba de infusão de insulina são:

- Reservatório de insulina
- Conjunto de infusão (cateter e cânula)
- Baterias.

Algumas bombas de infusão já são equipadas também com um controle remoto eletrônico para sua operação por tecnologia Bluetooth®.

O reservatório de insulina contém de 176 a 315 unidades de insulina, dependendo do tipo de bomba utilizada.<sup>3</sup> Existem diversos tipos de conjuntos de infusão, com diferentes modelos de cateteres. São utilizados os seguintes tipos:

- De 6 mm, para pessoas com tecido subcutâneo normal ou pouco espesso

- De 9 mm, para pessoas com tecido subcutâneo mais espesso, aplicado em 90° (Quick-set®, Ultraflex® e FlexLink®)
- De 17 mm, para uso geral, aplicado em 45° (Silhouette®, Tender®, Comfort® e Tenderlink®), ou menos, dependendo da quantidade de tecido celular subcutâneo.

Todos os conjuntos de infusão utilizam adesivos na pele para a fixação da cânula, e a escolha do tipo dos conjuntos de infusão, após o período inicial de adaptação, é feita pelo paciente com base em critérios de preço e conforto. A cânula é um cateter fino e flexível de teflon. Todas as cânulas têm agulhas-guia, que são retiradas após a sua aplicação. Elas podem ser colocadas manualmente ou por intermédio de um aplicador.

O *kit* de infusão (cânula e extensão) deve ser trocado frequentemente: a cânula, a cada 3 dias, e todo o conjunto de infusão (cânula e cateter), a cada 6 dias. O uso do mesmo *kit* de infusão por um período maior que 3 dias está associado a deterioração no controle glicêmico e maior risco de infecções no local de implantação do cateter. Os análogos ultrarrápidos (lispro, asparte ou glulisina) são as insulinas preferencialmente usadas na bomba, uma vez que causam menos hipoglicemias do que a insulina rápida (R), além de produzirem melhores valores de glicemia pós-prandiais.<sup>4</sup>

O paciente deve ser alertado para carregar nas suas viagens frascos extras de insulina, acessórios para as bombas e seringas e/ou canetas contendo análogos sem pico e ultrarrápido, para o caso de acontecer algum problema com o equipamento, com a bomba ou com o *kit* de infusão.

Já existem bombas sem fio (ainda não disponíveis no Brasil), nas quais a cânula é integrada à bomba e um controle remoto manual é usado para ajustar as doses e programar a liberação de insulina.<sup>3</sup> Outras bombas, como a Medtronic Paradigm® Veo™, dispõem de um mecanismo de suspensão automática da infusão de insulina (*low glucose suspend* ou “suspensão por hipó”). Elas são conectadas a um aparelho de monitoramento contínuo de glicose (MCG) e previnem hipoglicemias significativas, suspendendo a infusão de insulina por 2 h quando os níveis de glicose alcançam valores muito baixos.<sup>5,6</sup>

Mais recentemente, os estudos relacionados com o sistema chamado de “pâncreas artificial” têm ganhado cada vez mais destaque e são um grande desafio. Ele tem como objetivo melhorar o controle glicêmico, reduzir o risco de hipoglicemia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Para isso, o sistema utiliza as informações oriundas do MCG (leitura da glicemia em tempo real) para, por meio de complexos algoritmos – cálculos realizados por um *software* em um computador externo –, ajustar e liberar automaticamente a quantidade ideal de insulina necessária sem a necessidade de intervenção do paciente.<sup>7,8</sup>

## Infusão basal de insulina

### Cálculo da dose basal de insulina

A infusão basal geralmente representa 40 a 60% da dose total de insulina/dia e seu objetivo é suprimir a produção de glicose entre as refeições, bem como durante a noite. Pode-se programar as bombas de infusão para liberar doses constantes ou variáveis a cada hora, durante as 24 h, adaptando-se, assim, às necessidades variáveis dos diferentes períodos do dia, como,

por exemplo, o de maior resistência à ação da insulina, que ocorre nos períodos do alvorecer e do entardecer.<sup>9</sup> A infusão de cada hora pode ser mais bem programada após realização de monitoramento contínuo de glicose, estabelecendo, com isso, quais os horários de maior necessidade de insulina de cada paciente.<sup>10</sup> Além disso, a dose da infusão basal pode ser mudada a qualquer momento durante as 24 h do dia.

Dependendo do modelo, as bombas de infusão de insulina podem liberar taxas basais de 0,025 a 50 unidades/h (em graduações de 0,025 a 0,1 unidade), bem como ser programadas para até 48 diferentes taxas basais em 24 h.<sup>7</sup> Em alguns casos, sobretudo em crianças, podem-se usar doses tão pequenas quanto 0,1 unidade por hora, e até suspender a infusão de insulina por algumas horas. A dose basal total é calculada segundo a fórmula apresentada a seguir no Quadro 1.

Pode-se dividir a dose basal encontrada após o cálculo demonstrado no Quadro 1 pelo período de 24 h a fim de se obter a relação inicial de insulina basal por hora (normalmente entre 0,5 a 1,0 U/h). Essa taxa pode ser depois ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente, de modo a liberar mais ou menos insulina em determinadas horas do dia, baseado no monitoramento de glicose.<sup>3</sup>

## Bolus de refeição

O *bolus* alimentar ou de refeição é liberado no momento das refeições, pelo paciente, de acordo com a quantidade de carboidratos que será ingerida, sendo a contagem de carboidratos muito utilizada para esse fim. Em média, usamos uma unidade de insulina para cada 15 g de carboidrato ingerido em adultos e uma unidade de insulina para 20 a 30 g de carboidrato em crianças e adultos magros mais sensíveis à substância. É possível calcular essa relação usando a fórmula descrita a seguir:

$$\frac{550}{\text{DTID}} = \text{gramas de carboidrato por cada unidade de insulina}$$

DTID = dose total de insulina diária no início da terapia com bomba de infusão

*Bolus* adicionais de insulina podem ser liberados durante as refeições ou após seu término, o que é muito vantajoso quando se trata de crianças, de pacientes com gastroparesia ou após o consumo de alimentos com grande quantidade de gordura, como pizza ou massas com queijo (D).<sup>11</sup>

As bombas mais modernas em uso no Brasil possibilitam alterar o modo e a duração do *bolus* que é usado para as refeições, utilizando esquemas de “onda quadrada” ou “onda dupla”

### Quadro 1 Cálculo da dose basal de insulina.

Soma da insulina total/dia (N, L, glargina ou detemir) + (R, lispro ou asparte)\*

Redução de 10 a 20% da dose prévia se o paciente estiver bem controlado (hemoglobina glicada [HbA1c] < 6,5%) ou manutenção da dose total diária se o paciente não estiver controlado

Divisão do total obtido por 2

\*Dose previamente utilizada.

para adequarem-se à quantidade e aos tipos de alimentos ingeridos. No esquema de *bolus* estendido (ou quadrado), uma dose constante de insulina é liberada durante algumas horas, segundo uma programação prévia, enquanto no esquema de *bolus* bifásico (ou de onda dupla), primeiro libera-se uma dose de insulina imediatamente após a refeição e, a seguir, o restante da dose. O *bolus* estendido pode ser usado durante uma festa ou um churrasco. O *bolus* bifásico é utilizado após refeição rica em gorduras e em carboidrato, como pizza ou lasanha, quando há necessidade de efeito mais prolongado da insulina.

## Fator de sensibilidade e bolus corretivo

O fator de sensibilidade determina, aproximadamente, qual é o efeito de uma unidade de insulina nos níveis de glicemia do paciente. Ele é calculado por meio da regra de 1.800, quando se divide esse valor pela quantidade total de insulina utilizada por dia.

$$\frac{1.800}{\text{DTID}} = \text{diminuição de glicemia mg/dℓ/unidade de insulina}$$

DTID = dose total de insulina/dia no início da terapia com bomba de infusão

Esse fator também pode ser calculado para valores de glicemia em milimol/litro da seguinte maneira:  $11/\text{DTID} = \text{diminuição da glicemia em mmol/ℓ}$ .

O *bolus* corretivo (BC) é usado para corrigir a hiperglicemia e leva em conta a sensibilidade à insulina, a qual é individual. Muitos pacientes já utilizam calculadoras de *bolus* para estimar a dose de insulina que devem utilizar. Algumas bombas de infusão também já vão com essa opção.

$$\text{Bolus de correção} = \frac{\text{valor de glicemia} - \text{meta glicêmica}}{\text{Fator de sensibilidade}}$$

Exemplo:  $520 - 120 \text{ mg/dℓ} = 400/\text{fator de sensibilidade} = 400/50 = 8$  unidades de insulina ultrarrápida

## Sensibilidade à insulina e ajustes de doses

Ela varia em diferentes períodos, podendo ser menor no período pré-menstrual, em situações de doenças infecciosas, estresse, depressão, quando o paciente ganha peso ou até mesmo em diferentes horários do dia, nos quais é preciso lidar com níveis glicêmicos muito elevados, quando existe o efeito glicotóxico com diminuição da sensibilidade à insulina. A sensibilidade também pode ser estimada em  $50 \text{ mg/dℓ}$  para adultos e  $75$  a  $100 \text{ mg/dℓ}$  para crianças e adultos magros com boa sensibilidade à insulina.

Sempre que o paciente medir a glicemia, ele deve usar esse fator como modo de calcular quanta insulina é necessária a fim de reduzi-la ao valor desejado. Para todos os pacientes, deve-se fixar uma meta glicêmica a ser alcançada. No caso de crianças, por exemplo, é melhor fixar o valor da meta glicêmica de  $100$  a  $120 \text{ mg/dℓ}$  durante o dia e de  $150 \text{ mg/dℓ}$  antes de deitar, e, a partir daí, calcular a correção. Ajustes na terapêutica podem ser feitos em situações especiais, tanto nas taxas baixas quanto na relação dos *bolus* em diferentes situações, como exercício, doença, menstruação e estresse.

Algumas das bombas de insulina mais modernas têm *softwares* que as capacitam para calcular a dose da insulina a ser injetada na forma de *bolus*, considerando não só o consumo de carboidratos calculado pelo paciente e introduzido na bomba, mas, também, os resultados da glicemia medidos no momento da aplicação. A possibilidade de inclusão de diferentes coeficientes de relação insulina/carboidrato, de fatores de correção variáveis de acordo com diferentes horários do dia e o cálculo da insulina residual e a correção automática da dose de insulina do *bolus* a ser liberado são outras características positivas dessas novas bombas.

## Indicações para a prescrição da bomba de insulina

Deve-se motivar o paciente candidato a utilizar a bomba de insulina, porém é importante observar se o mesmo conseguirá lidar com ela, responder a seus alarmes, monitorar a glicose de 4 a 8 vezes/dia e calcular seu *bolus* de refeição de acordo com a quantidade de carboidratos. As bombas de insulina não são apropriadas para pacientes que não atendam a esses critérios e não devem ser utilizadas para substituir uma pobre educação em diabetes e precária habilidade de automonitoramento.<sup>12</sup> A seguir, as indicações médicas para a utilização da bomba de insulina:

- Pacientes que estiverem com dificuldades para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia ou que, mesmo usando esses esquemas, ainda não consigam controle adequado (D)<sup>11</sup>
- Quando houver controle inadequado da glicemia ou ocorrerem grandes oscilações glicêmicas
- Ocorrência do fenômeno do alvorecer (*dawn phenomenon*) com níveis de glicemia de jejum  $> 140$  a  $160 \text{ mg/dℓ}$
- Ocorrência do fenômeno do entardecer
- Em casos de hipoglicemias frequentes e graves, hipoglicemia noturna frequente ou hipoglicemia assintomática (B)<sup>13-15</sup>
- Em pessoas com grandes variações das rotinas diárias ou com necessidade de maior flexibilidade no estilo de vida<sup>16</sup>
- Cetoacidoses recorrentes
- Gastroparesia
- Mulheres com diabetes grávidas ou que queiram engravidar
- Todas as pessoas motivadas que desejem ter autocontrole (A).<sup>17</sup>

## Vantagens da terapia com bomba de infusão de insulina

As principais vantagens da terapia com bomba de insulina são:

- Eliminar a necessidade de múltiplas aplicações de insulina
- Tornar mais fácil o controle do diabetes, possibilitando ajuste mais fino da dose de insulina a ser injetada e liberar doses necessárias com mais exatidão do que com as injeções
- Na maioria dos casos, podemos obter menores variações dos níveis de glicemia, melhorando a qualidade de vida e os níveis de HbA1c (nível 1)<sup>18</sup>
- Reduzir significativamente os episódios de hipoglicemias graves e assintomáticas (C)<sup>17</sup>
- Eliminar os efeitos imprevisíveis das insulinas de ação intermediária ou prolongada



- Possibilitar a prática de exercícios sem exigir a ingestão de grandes quantidades de carboidratos
- Melhorar a qualidade de vida (nível 2).<sup>18</sup>

A vantagem da infusão contínua de insulina subcutânea (CSII) sobre a terapia de múltiplas doses de insulina (MDI) é, a princípio, o resultado de melhor cinética da insulina. Somente a insulina ultrarrápida é usada atualmente no tratamento com CSII e seu percentual de variabilidade na absorção é menor do que a das insulinas neutral protamine Hagedorn (NPH) e glargina, resultando em maior reprodutibilidade dos níveis glicêmicos.

Outro fator que contribui para uma absorção mais constante da insulina é a utilização de um só local de aplicação a cada 2 a 3 dias por meio do uso de um cateter, trocado após este período de tempo, o que não ocorre quando é feito o rodízio dos locais de aplicação no esquema de MDI. Além disso, esse sistema elimina a maioria dos depósitos de insulina subcutânea existentes com o uso de doses maiores de insulina NPH ou as de ação mais prolongada. O controle glicêmico noturno é melhorado com as bombas de insulina, pois minimizam o aumento da glicemia anterior ao café da manhã (o fenômeno do alvorecer), observado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) tratados com injeções de insulina.<sup>19</sup>

Por outro lado, o uso da bomba de insulina pode levar ao aumento de peso, desencadear cetoacidose diabética (CAD) por obstrução de cateter e tem custo mais elevado entre todas as opções disponíveis de insulinoterapia, além de ser desconfortável para alguns pacientes.

## Situações especiais e o uso de bomba de infusão de insulina

### Gravidez

O rígido controle glicêmico oferece benefícios indiscutíveis tanto para a gestante diabética quanto para o feto e o recém-nascido. Esse controle pode ser obtido com estratégias terapêuticas que utilizam múltiplas injeções diárias de insulina ou bomba de insulina. Nas grávidas com diabetes, a terapêutica com a bomba de infusão de insulina possibilita a diminuição das excursões glicêmicas, principalmente as glicemias pré-prandiais, a melhora do manejo do enjoo matinal e um reequilíbrio pós-parto mais facilitado. Por outro lado, alguns estudos relatam que a cetoacidose durante a gestação, a qual pode ocorrer durante uma falha da bomba, por exemplo, tem consequências que podem ser preocupantes e deve ser avaliada na indicação da terapia.<sup>3</sup>

Embora exista uma tendência a julgar superior o tratamento com bomba de insulina em mulheres com diabetes durante a gravidez em relação aos esquemas de múltiplas injeções diárias, a superioridade desse tipo de tratamento não foi confirmada por outros estudos.<sup>20</sup>

### Crianças e adolescentes

Nas crianças com diabetes, uma das grandes dificuldades do tratamento é seguir uma dieta fixada em horários, quantidades e qualidade das refeições, além das variações da atividade

física que ocorrem diariamente. Esses fatores podem resultar em grandes oscilações glicêmicas ao longo do dia. O uso do sistema de infusão de insulina diminui as restrições dietéticas e melhora o controle glicêmico nessa população, reduzindo o risco de hipoglicemia e melhorando a qualidade de vida delas, tornando-se uma opção terapêutica importante para esse grupo de pacientes (nível 3).<sup>18</sup>

Assim, todas as crianças com diabetes, independentemente da idade, podem ser potencialmente elegíveis para a terapia com bomba de insulina, desde que tenham pais motivados e aceitem realizar de seis a nove testes diários de glicemia, além de concordar em usar o aparelho.<sup>21,22</sup>

Em crianças, o índice de hiperglicemias graves/cetoacidose ocorre devido ao maior número de episódios de dobra de cateter com obstrução. Esse risco pode ser diminuído com a troca de cateter de 2 em 2 dias e com monitoramento frequente.

No caso de adolescentes, algumas variáveis que tornam o tratamento mais difícil, como a não adesão, atividades variadas durante o dia e alterações do padrão de sono, são melhor administradas com a terapia de infusão contínua de insulina.<sup>3</sup>

## Fatores preditores de sucesso na terapia com bomba de infusão de insulina

Entre os fatores preditivos de sucesso no uso de bomba de infusão de insulina, podemos citar: a seleção adequada de pacientes, a frequência das medidas diárias de glicose no dia e a presença de uma equipe entrosada.

Os resultados de HbA1c são tão melhores quanto maior for o número de medidas de glicemias no dia, além de quanto mais vezes forem feitas correções de glicemias ao longo do dia, já que a maioria dos pacientes que mede a glicemia capilar cinco ou mais vezes/dia tem HbA1c médias < 7%.<sup>23</sup> Além disso, embora essa terapêutica possibilite uma vida sem qualquer tipo de restrições alimentares, aqueles pacientes que preferem seguir uma dieta mais regrada, com horários e estilo de alimentação mais normais, contando corretamente os carboidratos e ingerindo dietas com menor teor de gorduras, costumam ter melhores resultados.

É fundamental também, para que o resultado do tratamento com bomba de infusão de insulina seja bom, que se meçam as glicemias capilares, no mínimo 3 vezes/dia antes das refeições. O ideal é que sejam medidas 6 a 8 vezes/dia nas pré-refeições e 2 h após, além da hora de deitar-se e 2 vezes/semana, entre 3 e 4 h da manhã. Só assim é possível alcançar melhor controle glicêmico com menos hiperglicemia, menos hipoglicemia assintomática e consequente melhora da qualidade de vida.<sup>9</sup>

## Complicações resultantes do uso da bomba de infusão de insulina

Vários trabalhos mostram aumento das complicações em pacientes em uso de terapia com bomba de infusão de insulina em relação à terapia com MDI e convencional, como infecção dos locais de aplicação, cetoacidose e coma hipoglicêmico.<sup>24,25</sup> No entanto, é importante salientar que muitos desses trabalhos são anteriores à década de 1990, quando as bombas de infusão eram menos sofisticadas, com mecanismos de controle

inferiores e menor tecnologia agregada do que os aparelhos atuais. Mesmo assim, ainda nos dias de hoje, existem complicações no uso dessa terapêutica, as quais serão descritas adiante.

## Hiperglicemia | Cetoacidose

Aumentos importantes das taxas de glicemia podem ocorrer sempre que houver interrupção do fluxo de insulina por causa do uso das bombas de infusão de insulina ultrarrápida, resultando em CAD, a qual pode ser prevenida se a pessoa que usa a bomba fizer medições frequentes da glicemia e corrigir as alterações glicêmicas sempre que elas se manifestarem. A cetoacidose ocorre com a mesma frequência em pessoas com MDI e em pacientes com diabetes instável. Ademais, a frequência de cetoacidose é igual à dos pacientes em outras terapias, embora pareça haver leve vantagem a favor do uso da bomba de infusão de insulina.<sup>19</sup>

Como não é rara essa ocorrência, sobretudo no início da terapia, o paciente deve saber que hiperglicemias inexplicáveis e mantidas a despeito de correções são uma indicação de que está havendo interrupção da liberação de insulina, mesmo sem ter havido a mensagem de obstrução (*no delivery*) na bomba. Por conta disso, o conjunto de infusão deve ser trocado e a insulina ultrarrápida aplicada com caneta ou seringa no mesmo momento da substituição do conjunto.

## Infecções de pele

Infecções de pele, embora raras, podem ocorrer no local da colocação do cateter em virtude da falta de cuidados na assepsia do local de aplicação ou de limpeza das mãos. Podem aparecer desde uma pequena ferida infeccionada a grandes abscessos, dependendo da extensão da contaminação e do estado de saúde do paciente.<sup>2</sup> Geralmente, antibióticos sistêmicos resolvem e com pouca frequência é necessário associar drenagens nesses casos.

## Falhas das bombas

São muito raras, uma vez que elas têm inúmeros mecanismos de autocontrole e alarmes capazes de detectarem as falhas assim que ocorrem.

## Hipoglicemia

Embora ocorra, é menos frequente do que durante a terapia intensiva (MDI).<sup>17</sup> Seus riscos podem ser diminuídos com medidas regulares da glicemia, sobretudo antes das refeições, de madrugada e antes de dirigir. Erros de dose de *bolus* de refeição e de correção são causas frequentes de hipoglicemias. Pacientes com hipoglicemia assintomática parecem beneficiar-se da terapêutica com bomba de infusão, tendo menos episódios dessa complicação após o início de seu uso. Além disso, pode-se interromper ou reduzir a infusão de insulina durante episódios de hipoglicemia e já existem bombas que fazem essa interrupção automaticamente conforme programação prévia e comunicação com o sensor de glicose.

## Outras complicações

Vazamento do cateter, o qual pode ser percebido pelo aumento das taxas de glicemia, ou porque a pessoa notou que sua roupa ficou molhada ou, ainda, por sentir o cheiro de insulina.

Falha da bateria, acusada pelos sensores da bomba, não é muito frequente e pode ser facilmente resolvida.

## Contraindicações para o uso da bomba de infusão de insulina

As únicas contraindicações para o uso da bomba de infusão de insulina são:

- Pessoas com baixa capacidade de entendimento ou sem suporte familiar ou apoio de enfermagem para as determinações do basal, *bolus* e troca dos conjuntos de infusão, reservatórios de insulina e baterias
- Pessoas que não estejam dispostas a medir a glicemia capilar no mínimo 3 vezes/dia
- Indivíduos com problemas psiquiátricos ou distúrbios alimentares, como anorexia nervosa e bulimia.

## Abandono e descontinuidade do uso de bomba de infusão de insulina

Os motivos mais comuns para abandonar a bomba de infusão de insulina são: inabilidade para usá-la, falta de suporte familiar em adolescentes, custo do tratamento ou distorção de imagem corporal.<sup>24</sup> Infecções de pele, problemas psiquiátricos, aumento da frequência e/ou gravidade de hipoglicemias ou outras emergências são algumas indicações para descontinuidade do uso da bomba.<sup>3</sup>

## Vantagens e desvantagens da utilização de bomba de insulina

Principais vantagens da utilização de bomba de insulina:

- Elimina a necessidade de várias aplicações de insulina durante o dia
- Libera as doses necessárias com mais exatidão do que as injeções
- Frequentemente, melhora os níveis de HbA1c
- Em geral, resulta em variações menores na oscilação habitual dos níveis de glicemia
- Torna mais fácil o controle do diabetes e possibilita um ajuste mais fino da dose de insulina a ser injetada
- Com frequência, melhora a qualidade de vida
- Reduz significativamente os episódios de hipoglicemia grave
- Possibilita a prática de exercícios sem exigir a ingestão de grandes quantidades de carboidratos.

Principais desvantagens da utilização de bomba de insulina:

- Pode promover aumento de peso
- Pode desencadear CAD se o cateter for desconectado ou obstruído por tempo prolongado
- Custo mais elevado entre as opções disponíveis de insulino-terapia
- Para alguns pacientes, carregar uma bomba de insulina permanentemente pode ser desconfortável
- Requer treinamento especializado.

## Aspectos emocionais e qualidade de vida

A terapia de infusão contínua com bomba de insulina proporciona ao usuário maior flexibilidade com parcial liberação da dieta, melhora o controle com exercício físico e promove maior facilidade com turnos de trabalho e viagens. Atua incisivamente no controle metabólico com menor frequência e gravidade dos episódios de hipoglicemia, melhor controle glicêmico e menores excursões glicêmicas, além de ter benefício sobre o controle de peso. Emocionalmente, diminui a ansiedade e aumenta a confiança no tratamento por parte do paciente e da família. Oferece ao usuário maior independência e aceitação da doença, além de ter um índice de desistência baixo (Figuras 1 e 2).<sup>26</sup>

## Monitoramento contínuo de glicose e sensores de glicose

As medidas de glicemia capilar vêm ganhando cada vez mais espaço como ferramentas importantes no controle das pessoas com diabetes, embora ainda tenham limitações importantes, como:

- Adesão do paciente
- Dados incompletos com poucos valores medidos durante o dia
- Esquecimento pelo paciente e/ou familiar do diário glicêmico na consulta.



Figura 1 Paradigm®.



Figura 2 ACCU-CHECK® Spirit.

Devido a esses fatores, começou-se a desenvolver sistemas mais confortáveis e precisos para a avaliação contínua de glicemia. Assim, atualmente, um grande número de equipamentos foi desenvolvido e testado: desde relógios de pulso que medem a glicose intersticial, lentes de contato capazes de mudar de cor de acordo com os níveis de glicose da lágrima até sensores implantados e testados no tecido celular subcutâneo. Nesse caminho, muitos equipamentos foram abandonados depois dos primeiros testes, outros foram lançados comercialmente e esquecidos após algum tempo e outros se firmaram como instrumentos importantes no controle das pessoas com diabetes.<sup>27</sup>

No momento, no Brasil e nas Américas, o sistema de monitoramento contínuo de glicose (CGMS) é o único sensor em uso. O CGMS é um tipo de Holter de glicose.<sup>28</sup> Ele mede e registra os níveis de glicose no tecido celular subcutâneo e tem o tamanho de uma bomba de infusão de insulina. O sensor mede a glicose no fluido intersticial (que se correlaciona bem com a glicose plasmática), por meio de uma pequena cânula inserida sob a pele, semelhante ao *set* de infusão da bomba de insulina.<sup>29</sup>

Ele é conectado, com um pequeno cabo elétrico, a um aparelho eletrônico (monitor) que pode ser levado preso no cinto ou dentro do bolso.

A leitura dos valores de glicose pelo sensor é feita mediante uma reação eletroquímica da enzima glicose oxidase, a qual converte a glicose intersticial em sinais eletrônicos, que são enviados continuamente por um cabo para o monitor. O monitor capta os sinais a cada 10 segundos e registra a média dos sinais a cada 5 min, totalizando 288 medidas ao dia, durante 3 dias. A amplitude de variação das medidas é de 40 mg/dl a 400 mg/dl.

As leituras não são mostradas pelo visor no decorrer dos 3 dias de uso do equipamento. Para o seu funcionamento adequado, é fundamental que os usuários insiram, no mínimo, três medidas de glicemia capilar por dia na memória do monitor a fim de possibilitar a calibração, além de registrarem todas as vezes que se alimentam, exercitam, injetam insulina e quando têm hipoglicemias em uma espécie de “diário”. Os pacientes também devem manter um registro de todas essas variáveis mais os horários, a quantidade e a qualidade das refeições. Esses dados são usados para melhor avaliação dos fatores que interferem no controle glicêmico.

Após as medidas, as informações do paciente armazenadas no monitor são transferidas para um computador pessoal (é feito um *download*) por um *software*. Após o *download* dos registros, as informações ficam disponíveis para análise e interpretação por meio de gráficos, relatórios estatísticos, tabelas e relatório geral e são analisadas pelo médico.

As medidas apresentadas como gráficos ou tabelas tornam possíveis a identificação de padrões e tendências de glicose que ocorrem durante as 24 h do dia. O efeito das refeições nos níveis de glicemias das aplicações de insulina ultrarrápidas ou rápidas, das reações à hipoglicemia e ao exercício físico também pode ser percebido, além da hipoglicemia da madrugada quando existente, facilitando, assim, mudanças e ajustes no tratamento tanto dos pacientes com DM1 quanto daqueles com DM2 e controle insatisfatório do diabetes.

Todos os pacientes com DM1, em insulinação intensiva ou não, grávidas com DM, com hipoglicemias frequentes, com DM2 e controle insatisfatório, ou mesmo aqueles com HbA1c

normal, mas com muitos episódios de hipoglicemias, têm indicação, ao menos uma vez ao ano, de usar este instrumento de propedêutica (D).

O uso do CGMS possibilita o ajuste das glicemias das pessoas com DM, pois ajuda a melhorar o controle glicêmico ao detectar e reduzir o risco de eventos hipoglicêmicos, e, assim, contribui para o fornecimento de melhores esquemas de insulinação intensiva, com maior ajuste do basal e dos *bolus* de refeição e correção. O Quadro 2 mostra as principais indicações reconhecidas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para a realização do MCG, com base nas recomendações de Klonoff (A).<sup>27</sup>

## Sensores de uso pessoal e de medida em tempo real

Apresentam-se como mais um meio de melhora no manejo do diabetes, tanto para pacientes com DM1 quanto com DM2 e aqueles que se encontram em esquemas de insulinação intensiva. Vários desses equipamentos já estão em uso. Outros permanecem em fase final de registro e de experimento clínico. A maioria é implantada no tecido celular subcutâneo (TCSC), com a possibilidade de leituras de glicose em tempo real e de disparar alarmes de hipoglicemia e hiperglicemias (Quadro 3).

Entre as vantagens apresentadas por esses sistemas, podemos citar: melhora nas excursões glicêmicas, redução na duração e gravidade dos episódios de hipoglicemias e melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1 (B).<sup>30,31</sup> Esse sucesso está relacionado com aderência ao uso dos sensores.<sup>29</sup>

Tais equipamentos já estão sendo usados no Brasil de maneira contínua, pela maior parte dos pacientes, ou por alguns dias. Eles são portáteis, do tamanho de uma bomba de insulina ou pouco menores. Constam de três partes: um sensor, um transmissor e um receptor.

O sensor é introduzido no TCSC. Trata-se de um tubo pequeno, com uma agulha-guia, revestido internamente de glicose oxidase. A glicose medida tem seu valor transformado em impulsos elétricos, que são enviados pelo transmissor por meio de comunicação sem fio (radiofrequência) para o monitor. É necessária calibração do aparelho com a inserção de resultados da glicose plasmática medida pelos pacientes em diferentes horas do dia (em geral, no mínimo três e preferencialmente antes das refeições). O monitor mostra em seu visor as medidas em tempo real.

O Enlite®, da Medtronic MiniMed, é um novo sensor utilizado para o sistema de monitoramento contínuo. Uma das novidades no âmbito do monitoramento, ele é mais fino e curto (8,75 mm, com uma agulha de introdução de 10,5 mm) e é

**Quadro 2** Principais indicações reconhecidas pela SBD para o monitoramento contínuo da glicose (MCG).

A indicação mais importante do MCG é facilitar os ajustes na conduta terapêutica, com o objetivo de melhorar o controle glicêmico.

Os referidos ajustes incluem:

- Substituição da insulina rápida pelo análogo de insulina ultrarrápida ou adição de aplicações adicionais de insulina de ação rápida ou de análogo de insulina de ação ultrarrápida
- Troca da insulina NPH por um análogo de insulina de longa duração ou inclusão de aplicações adicionais de insulina NPH
- Ajustes de doses de insulinas basal e prandial
- Alterações na composição de carboidratos da dieta
- Modificações nas metas desejáveis para glicemia pré ou pós-prandial
- Quantificação da resposta a um agente antidiabético

Avaliação do impacto de modificações do estilo de vida sobre o controle glicêmico

Monitoramento das condições nas quais um controle glicêmico intensivo é desejado (diabetes gestacional, diabetes em crianças e pacientes em UTI)

Diagnóstico e prevenção das hipoglicemias assintomática e noturna

Diagnóstico e prevenção da hipoglicemia pós-prandial

**Quadro 3** Características dos sensores de tempo real.

	Guardian® Paradigm® 722 com MiniLink®	Navigator® (Figura 3)	Dexcom® (Figura 4)
Área de alcance ( <i>wireless</i> )	1,8 m	3 m	1,8 m
Alarmes	Sim	Sim	Não
Setas de tendências	Sim	Sim	Não
Resistente à água	Sim (90 cm por 30 min)*	Sim (90 cm por 30 min)	Não
Número mínimo de calibrações/dia	Duas vezes/dia	Uma vez/dia	Duas vezes/dia
Frequência de medida de glicose	A cada 5 min	A cada 1 min	A cada 5 min

\*Bomba não resistente à água.



Figura 3 Navigator®.



Figura 4 Conjunto Dexcom® com aplicador.

introduzido em um ângulo de 90° com a pele. Essa nova geração de sensores pode ser calibrada a qualquer momento, mesmo quando há grandes variações na glicemia ou quando ela se encontra em valores muito baixos ou muito altos (diferentemente dos outros sensores, que devem ser calibrados com valores glicêmicos mais estáveis). Os resultados do monitoramento mostram-se mais acurados em diferentes concentrações de glicose e taxas de variação. Ele pode ser utilizado como sensor para Paradigm® Veo™ MMT 754, Paradigm® Real-Time 722 e Guardian® Real-Time da Medtronic (citados a seguir).<sup>32</sup>

O sensor funciona efetuando medidas de glicose a cada 1 a 5 min. Essas medidas são mostradas na tela do receptor, assim como gráficos dos resultados do monitoramento, dependendo do modelo, que podem armazenar os resultados a serem transferidos para um sistema de gerenciamento de dados via internet.<sup>29,33</sup> Por enquanto, um dos equipamentos em uso no Brasil é o Guardian® Real-Time (Figura 5), um monitor contínuo de glicose que exibe a cada 5 min as medições da glicose lidas do subcutâneo em tempo real mediante um sensor. Ele disponibiliza no *display* do monitor: gráficos de 3, 6, 12 e 24 h de monitoramento, setas de velocidade de oscilação das glicoses, alerta e disparo de um alarme em condições limítrofes, previamente programados para cada paciente, além do *status* do monitor e do sensor.



Figura 5 Guardian® Real-Time.

O outro sistema é o Paradigm® Real-Time 722 com Mini-Link® (Medtronic Comercial Ltda.) (Figura 6), que integra, em um só equipamento, a bomba de insulina e o monitor de glicose descrito anteriormente.<sup>31</sup>

Uma novidade anunciada recentemente e já disponível em outros países é o FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System, apresentado como um sistema que substitui o teste convencional de glicemia capilar, mas dispõe da tecnologia dos sensores de monitoramento contínuo. Para a medida da glicemia com esse sistema, basta aproximar o monitor de um sensor redondo de aproximadamente 35 mm de diâmetro que é aplicado na região posterior do braço. Um mesmo sensor pode permanecer no paciente por 14 dias e não são necessárias calibrações com as medidas de glicemia capilar. Dessa maneira, a grande vantagem apresentada pela empresa é a redução do desconforto com as perfurações cutâneas necessárias para as medidas em glicosímetros convencionais e para a calibração exigida pelos sistemas de monitoramento contínuo de glicose. Além disso, ao realizar o escaneamento para a medida da glicose, o monitor mostra também informações sobre os níveis sanguíneos de glicose nas últimas 8 h, característica que o aproxima dos aparelhos de monitoramento contínuo de glicose. Esses escaneamentos podem ser feitos quantas vezes o paciente quiser ao longo do dia. Uma desvantagem seria a necessidade de realizar medições habituais da glicemia capilar (“pontas de dedo”) durante períodos de rápidas variações dos níveis de glicose sanguínea, visto que o sensor recebe dados a partir do fluido intersticial, podendo haver diferenças nas leituras.<sup>34-38</sup>

Alguns equipamentos, inclusive os atualmente em uso no Brasil e o novo sensor descrito anteriormente, mostram no visor um gráfico com as oscilações registradas a cada 5 min, além de sugerir com setas apontadas para cima ou para baixo a tendência de queda ou subida. Essas setas, que possibilitam saber e calcular a velocidade de mudança da variação da glicose (de 1 a 2 mg/dl/min), podem ser programadas para emitir alarmes sonoros de hipo e hiperglicemia.

As medidas glicêmicas podem ser vistas nos receptores ou descarregadas diretamente em um computador, desde que se tenha o *software* e o cabo de conexão (Dexcom®) (Figura 4), ou observadas nos aparelhos receptores e armazenadas na internet para, posteriormente, serem examinadas pela equipe de saúde. Isto é possível quando o paciente ou um membro da equipe de saúde faz um *upload* dos dados armazenados no receptor

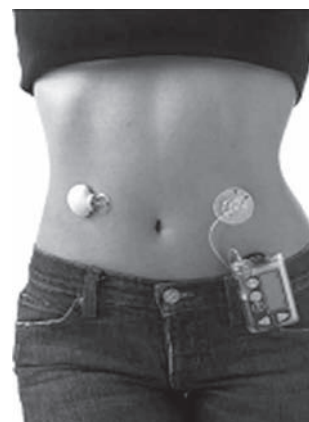


Figura 6 Paradigm Real-Time 722 com Minilink®.

mediante um cabo ou espécie de *pen drive* especial que se conecta ao computador (Guardian® e Paradigm 722® com ComLink). O descarregamento destes dados é feito na *home page* do fabricante, que depois pode ser acessada pelo paciente, seu médico ou pela equipe de saúde, desde que seja usada a senha autorizada pelo paciente.

O *software* de leitura e análise de dados de sistemas de monitoramento contínuo chamado Ambulatory Glucose Profile (AGP) – em português: perfil de glicose ambulatorial – é um sistema criado por Mazze *et al.*<sup>34</sup> e mais profundamente desenvolvido pelo International Diabetes Center (IDC), o qual faz a leitura de qualquer aparelho, independentemente do fabricante. Após colher os dados, o sistema faz uma análise estatística e fornece relatórios que buscam mostrar de maneira mais homogênea e de fácil compreensão os perfis de variação glicêmica do paciente. O objetivo do produto é padronizar a forma de análise dos dados provenientes de sistemas de monitoramento contínuo e criar um formato universal, que facilite a interpretação pelos médicos e a sua utilização em benefício do paciente, guiando melhorias no tratamento insulínico. O novo sistema de monitoramento que está sendo desenvolvido pela empresa Abbott, FreeStyle Libre, oferece como outra novidade o uso do AGP como *software* para leitura dos dados, dando um passo no sentido a otimizar o uso das informações fornecidas pelos sensores e iniciando essa nova forma de compilação de dados universal, provável tendência para os monitores futuros.<sup>34-38</sup>

## Outros sistemas e ferramentas | Softwares, acessos por telemetria e aplicativos de celulares

Além dos equipamentos já citados, alguns sistemas que utilizam telefones celulares ou glicosímetros acoplados a transmissores também estão entrando no mercado brasileiro e prometem auxiliar o controle do diabetes, ao enviarem os dados obtidos de glicemia e de outros registros feitos pelo paciente via celular, internet ou por telemetria.

GlicOnLine® é um desses programas já disponíveis e que pode auxiliar o paciente, seus familiares e cuidadores e os profissionais da saúde a manejarem melhor o diabetes, pois possibilita, por meio de um *software* especialmente desenvolvido e utilizado por telefone celular, orientar o paciente com relação à dose de insulina tipo *bolus* adequada para a quantidade de carboidrato que está sendo ingerida e a glicemia do momento.<sup>39</sup>

A utilização deste sistema só é possível após a prescrição eletrônica do paciente pelo seu médico, que deverá inserir no sistema, via internet, os parâmetros a serem empregados para o cálculo da dose de insulina a ser administrada para cobrir a refeição e corrigir a glicemia. O uso do sistema também faz com que os pacientes não tenham a necessidade de registrar diariamente as suas glicemias capilares, a quantidade de carboidratos ingeridos e as doses de insulina aplicadas, visto que os dados ficam armazenados no servidor e podem ser acessados a qualquer momento. Esse sistema foi desenvolvido por um grupo com larga experiência em tratamento intensivo de pessoas com diabetes e já foi testado no Hospital das Clínicas de São Paulo.

Outro sistema (este já comercial) que também promete facilitar o gerenciamento do diabetes por meio de página na internet é um programa desenvolvido nos EUA chamado de Nutrihand®, que já está traduzido para o português e disponível na internet.<sup>40</sup>

Sistemas de gerenciamento do controle glicêmico de grande número de pacientes, mediante o envio das medidas de glicemia capilar obtidas por glicosímetros por telemetria para centros regionais com *softwares* aplicados, possibilitam gerenciar o controle glicêmico de um grande número de pacientes. Um desses sistemas, concebido e utilizado no Brasil, é o Yara Telemedicine System (YTS).<sup>41-43</sup>

O In-Car Glucose Sensing – sensor usado no carro – grava os últimos níveis de glicose enquanto o paciente está dirigindo e avisa sobre hipoglicemia antes que alcance níveis perigosos.

Os dispositivos BGStar® e iBGStar™ utilizam uma tecnologia que garante leituras de glicemia precisas e confiáveis, sem necessitar codificação. O BGStar® está também equipado com diversas funcionalidades, como alertas, programador de alarmes e notas para explicar os resultados. Ultracompacto, o iBGStar™ pode ser ligado a um iPhone® ou iPod touch® e oferece a visualização dos resultados dos valores da glicose no sangue em uma tela tátil em cores. Pode também ser usado separadamente para fazer uma medição da glicose no sangue em qualquer altura. A aplicação do iBGStar™ Diabetes Manager foi especificamente concebida para tornar possível uma gestão fácil dos dados, bem como a sua transmissão aos profissionais da saúde.<sup>44</sup>

Por fim, existem diversos aplicativos para *smartphones* criados com o intuito de ajudar o paciente diabético no registro das glicemias e controle das medicações utilizadas, possibilitando, por meio de alarmes, maior atenção do paciente ao tratamento. Alguns desses aplicativos também confeccionam gráficos para análise das glicemias. São exemplos destes aplicativos: Glucose Tracker, Glucose Buddy, Glucose Charter, entre outros.<sup>45</sup>

## Conclusão

A terapia com bomba de infusão de insulina é tão segura quanto a MDI e tem vantagens sobre esta, sobretudo em pacientes com hipoglicemias frequentes, fenômeno do alvorecer importante e gastroparesia na gravidez, em crianças e em pacientes com DM1 e com um estilo de vida errático. A terapia com bomba de infusão de insulina possibilita maior probabilidade de alcançar melhor controle glicêmico com menos hipoglicemia, hipoglicemias assintomáticas e melhor qualidade de vida.<sup>19,25</sup>

A segurança e a eficácia do uso da bomba de insulina são altamente dependentes da seleção adequada do paciente, de seu nível de educação em diabetes, de sua adesão às recomendações terapêuticas e do nível técnico e da competência da equipe multiprofissional responsável por seu atendimento (D).<sup>15</sup>

As bombas de infusão de insulina existentes no mercado nacional até 2007 eram Disetronic HPlus® e Medtronic 508®, produzidas respectivamente pelos maiores produtores mundiais de bombas de infusão de insulina, Roche e Medtronic, as quais são de boa qualidade e atendem às necessidades fundamentais da terapêutica intensiva com o uso de bomba de infusão de insulina. As bombas de insulina mais modernas, como a ACCU-CHEK® Spirit e ACCU-CHEK® Combo (Roche) e a Paradigm® 715 e Paradigm® 722 (Medtronic), utilizadas atualmente no mercado nacional, possibilitam obter melhores resultados desta terapêutica, desde que seus recursos sejam adequadamente empregados.

**Quadro 4** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A bomba de insulina está indicada a todos os pacientes motivados que desejem ter autocontrole	<b>A</b>
A segurança e a eficácia do uso da bomba de insulina são altamente dependentes da seleção adequada do paciente, de seu nível de educação em diabetes, de sua adesão às recomendações terapêuticas e do nível técnico e da competência da equipe multiprofissional responsável por seu atendimento	<b>D</b>
A bomba de insulina está indicada a pacientes que estiverem com dificuldades para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia ou que, mesmo usando estes esquemas, ainda não consigam controle adequado	<b>D</b>
A bomba de insulina está indicada a pacientes com hipoglicemias frequentes e graves, hipoglicemia noturna frequente ou hipoglicemia assintomática	<b>B</b>
O MCG está indicado em situações que exigem informações detalhadas sobre as flutuações da glicemia, as quais somente poderão ser detectadas mediante monitoramento eletrônico da glicose intersticial	<b>A</b>
Os sistemas de sensores de mensuração da glicemia melhoram as excursões glicêmicas, reduzem a duração e a gravidade dos episódios de hipoglicemias e contribuem para um melhor controle glicêmico em pacientes com DM1	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Fowler MJ. Diabetes devices. *Clinical Diabetes*. 2008; 26(3):130-3.
- Minicucci WJ. Diabetes: uso de bomba de infusão contínua e sensores de glicose. In: Lyra R, Cavalcanti N, orgs. *Diabetes melittus*. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora, 2006.
- Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *New Engl J Med*. 2012; 366:1616-24.
- Bode B, Weinstein R, Bell D *et al*. Comparison of insulin as part with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:439-44.
- Agrawal P, Welsh JB, Kannard B *et al*. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic Paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 sep; 5(5):1137-41.
- Choudhary P, Shin J, Wang Y *et al*. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2001 sept; 34.
- Hovorka R, Nodale M, Haidar A *et al*. Assessing performance of closed-loop insulin delivery systems by continuous glucose monitoring: drawbacks and way forward. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2013; 15(1).
- Beck RW, Calhoun P, Kollman C. Challenges for outpatient closed loop studies: how to assess efficacy. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2013; 15(1).
- Boland EA, Grey M, Oesterle A *et al*. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22(11):1779-84.
- Bode B, Weinstein R, Bell D *et al*. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 mar; 25(3):439-44.
- ADA. Insulin infusion pump therapy. In: Klingensmith GJ, ed. *Intensive diabetes management*. 3rd ed. American Diabetes Association. 2003. pp. 102-20.
- Inzucchi SE. *Diabetes facts and guidelines*. Yale Diabetes Center, 2011.
- Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1996; 19:324-7.
- Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Creyer PE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetic patients with hypoglycemic unawareness. *Diabet Nutr Metab*. 1991; 4:41.
- Minicucci W, Figueiredo Alves ST, Araújo LR *et al*. O papel da bomba de insulina nas estratégias de tratamento do diabetes. *Posicionamento Oficial SBD 2007*. *Rev Bras Med*. 2007; 6(suppl 6).
- Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003; 26(4): 1079-87.
- Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes [review]. *Diabetes Care*. 2002; 25:593-8.
- Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC *et al*. National evidence based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, 2011.
- Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21 st century: strategies for successful use in adults, adolescents and children with diabetes [review]. *Postgrad Med*. 2002; 111:69-77.
- Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 3.
- Phillip M *et al*. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(6):1653-62.
- Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S *et al*. View 2: insulin therapy in young children with diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2001; 14(2).
- Bode B. Insulin pump therapy. In: Lebovitz HE, ed. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. 4th ed. American Diabetes Association, 2004. pp. 224-31.
- Walsh J, Roberts R. *Pumping insulin*. 3th ed. San Diego, CA: Torrey Pines Press, 2000.
- Minicucci WJ. Uso de bomba de infusão subcutânea de insulina e suas indicações. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(2).
- Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008; 25:765.
- Klonoff DC. Continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2005; 28:1231-9.

28. Gross TM, Mastrototaro JJ. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2000; 2(1):S19-S26.
29. Standards of Medical Care in Diabetes. 2012. Disponível em: <[http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement\\_1/S11.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S11.full.pdf+html)>.
30. Garg S, Zisser H, Schwartz S *et al*. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose monitor. *Diabetes Care*. 2006; 29(1):44-50.
31. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP *et al*. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006; 29(12):2730-2.
32. Timothy SB, Andrew A, Ronald B *et al*. 39 Accuracy and acceptability of the 6-day enlite continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2014; 16(5).
33. Skyler JS. Continuous subcutaneous insulin infusion – an historical perspective. *Diabetes Technol & Ther*. 2010; 12(S1):S5-9.
34. Mazze RS, Lucido D, Langer O *et al*. Ambulatory glucose profile: representation of verified self-monitored blood glucose data. *Diabetes Care*. 1987; 10(1):111-7.
35. Mazze RS. An overview of continuous glucose monitoring and the ambulatory glucose profile. *Minnesota Medicine*. 2011 aug.
36. Richard M, Bergenstal MD. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2013 mar; 7(2).
37. Stephan M. Assessing the value of the Ambulatory Glucose Profile in clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2014; 14:148-52.
38. Stephan M, Ramiro AD, Emanuele B *et al*. Consensus recommendations for the use of ambulatory glucose profile in clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2014;14:153-7.
39. Mastrototaro J, Shin J, Marcus A *et al*. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2008; 10(5).
40. Disponível em: <[tylenavigator.com/ab\\_nav/](http://tylenavigator.com/ab_nav/)>. Acesso em: 16/08/2008.
41. Disponível em: <[conline.com.br](http://conline.com.br)>. Acesso em: 10/08/2008.
42. Disponível em: <[trihand.com.br](http://trihand.com.br)>. Acesso em: 16/08/2008.
43. Disponível em: <<http://www.yaratelemedicina.com>>. Acesso em: 16/08/2008.
44. Disponível em: <[fi-aventis.com.br](http://fi-aventis.com.br)>. Acesso em: 28/10/2010.
45. Disponível em: <<http://www.apple.com.br>>. Acesso em: 20/10/2010.



# Diabetes Mellitus Tipo 2 no Jovem

## Introdução

O aumento da incidência do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) entre crianças e adolescentes vem sendo observado em várias regiões do mundo.<sup>1</sup> Ainda não são conhecidos os motivos responsáveis pela eclosão da doença nessa faixa etária. Inicialmente, há duas décadas, esses relatos referiam-se a grupos homogêneos com maior suscetibilidade à doença – índios americanos e canadenses –, e há dez anos envolvendo minorias étnicas, sobretudo os americanos de origem hispânica e os afro-americanos, além da descrição do aumento em 20 vezes na incidência do DM2 na população de adolescentes japoneses. No Japão, o DM2 em jovens já é mais comum que o DM1.

O aumento da prevalência de DM2 tem sido ainda associado ao crescimento da industrialização e desenvolvimento socioeconômico. Dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) sugerem que 19% da população diabética mundial residem na Índia, onde *screening* realizado em 126 estudantes indianos encontrou 8, 79 e 13% respectivamente de alto, moderado e baixo risco de desenvolver a doença (B).<sup>2</sup> A avaliação recente da incidência e características de DM2 em crianças canadenses verificou idade média ao diagnóstico de 13,7 anos, sendo 8% (19 de 227) diagnosticados antes dos 10 anos. Minorias étnicas predominaram, mas 25% (57 de 227) das crianças com DM2 eram caucasianas, sendo a prevalência encontrada maior que a esperada pela variabilidade regional.<sup>3</sup>

Novos resultados de DM2 em jovens europeus foram divulgados (A),<sup>4</sup> mas sua predominância é ainda inferior à da população americana, que vem aumentando ao longo dos anos.<sup>5</sup> Avaliação de DM1 e DM2 em jovens americanos, durante o período de 2001 e 2009, apontou um aumento da ocorrência da doença de 30,5% (intervalo de confiança de 95% [95% IC] 17,3 a 45,1%). Em 2001, 588 de 1,7 milhão de jovens foram diagnosticados com DM2, com uma prevalência de 0,34 por 1.000 (95% IC 0,31 a 0,37). Já em 2009, o mesmo tipo da doença havia sido constatada em 819 de 1,8 milhão, o que demonstrou um predomínio de 0,46 por 1.000 (95% IC 0,43 a 0,49). Tal aumento foi observado em ambos os sexos, em todas as faixas etárias avaliadas (10 a 19 anos), em brancos, hispânicos e negros, com nenhuma alteração significativa na prevalência entre asiáticos, moradores das ilhas do Pacífico e índios americanos. Essas projeções sugerem, portanto, que o número de DM2 irá subir de 22.820 em 2010 para 84.131 em 2050; um aumento de quatro vezes.<sup>5</sup>

No Brasil, entretanto, os estudos ainda são raros. Avaliação de 100 adolescentes com antecedentes familiares para DM2 e outros fatores de risco para o desenvolvimento da doença não encontrou nenhum caso de diabetes (B).<sup>6</sup>

O aumento na predominância da obesidade na adolescência registrado nos últimos anos explicaria, em grande parte, o avanço do DM2 nas populações jovens, assim como o desenvolvimento da síndrome metabólica e de doenças cardiovasculares na maturidade (C, C, B).<sup>7-9</sup> Estudo realizado na região da Espanha não verificou DM2 em jovens caucasianos obesos, contudo, revelou intolerância à glicose (IGT) em 9,6% e resistência insulínica (RI) em 13,5%, havendo correlação dos dois parâmetros com a gravidade da obesidade, acantose *nigricans* (AN) e risco cardiovascular,<sup>10</sup> o que mostra o caráter variável da prevalência. Em adolescentes com DM2, a avaliação do efeito do diabetes e da obesidade sobre complacência vascular encontrou aumento da rigidez dos vasos, demonstrando que o DM2 de início precoce pode ser mais agressivo do ponto de vista cardiovascular do que em adultos (A, C, B).<sup>11-13</sup> As elevadas taxas de obesidade na infância e na adolescência estão relacionadas com sedentarismo crescente e mudança nos hábitos alimentares, frequentemente associadas a dietas hiper-calóricas e hipergordurosas (B).<sup>14</sup>

Os possíveis candidatos que ligam obesidade à alteração do metabolismo dos carboidratos seriam os ácidos graxos livres aumentados, as citocinas inflamatórias e os baixos níveis de adiponectina. A transição de tolerância normal à glicose para a intolerância à glicose e dessa etapa para o diabetes está associada a um aumento significativo de peso. A elevação contínua do peso tem efeito sobre os níveis glicêmicos, independentemente de mudanças na sensibilidade insulínica ou na demanda da célula beta (C),<sup>15</sup> e é por essa razão que um quarto das crianças obesas e 22% dos adolescentes obesos apresentam intolerância à glicose (B).<sup>16</sup>

Uma das grandes preocupações do diagnóstico de DM2 no jovem é que algumas comorbidades, como a nefropatia, apresentam-se tão comuns na criança quanto no adulto DM2. Avaliação retrospectiva de dados de 48 pacientes encontrou hipertensão arterial em 52%, microalbuminúria em 35% e esteatose hepática em 33%. Nenhum caso de retinopatia foi diagnosticado (B).<sup>4</sup>

Esse desenvolvimento de complicações precoces terá implicações para o resto da vida tanto para criança quanto para o orçamento da saúde pública (A).<sup>17</sup>

## Fisiopatologia

Enquanto no DM1 as características genéticas ficam cada vez mais claras, no DM2 a questão ainda é obscura. Há maior risco de desenvolvimento da doença em irmãos do que na população geral (10% vs. 3%) (B).<sup>18</sup> O DM2 clássico caracteriza-se

pela combinação de resistência à ação da insulina (RI) e à incapacidade da célula beta em manter adequada a secreção desse hormônio (B).<sup>19</sup> Nos jovens com DM2, assim como nos adultos, existem comprometimento tanto da sensibilidade insulínica quanto da função da célula beta, além de aumento da produção da glicose hepática. Em comparação com o grupo de adolescentes obesos não diabéticos, o prejuízo na função da célula beta parece ser de maior magnitude relativa à sensibilidade insulínica (C).<sup>20</sup> A relação com alguns fatores (genéticos, raciais, puberdade, obesidade e peso ao nascimento) na expressão da RI é demonstrada pela hiperinsulinemia em parentes de primeiro grau, não diabéticos, de pacientes com DM2 (fatores genéticos) (C);<sup>21</sup> pela sensibilidade à insulina 30% menor em afro-americanos do que em caucasianos (fatores étnicos explicam a maior prevalência de DM2 nos grupos minoritários) (C);<sup>22</sup> pela idade média dos jovens ao diagnóstico do DM2, de aproximadamente 13 anos, que coincide com o período de maior RI relativa, no qual há diminuição de aproximadamente 30% da ação da insulina (puberdade) (C);<sup>23</sup> por níveis aumentados de insulina de jejum e resposta exagerada da insulina à glicose intravenosa (obesidade) (A); e<sup>24</sup>, finalmente, pelo baixo peso ao nascer, o que aumenta em sete vezes o risco de RI na vida adulta.

Avaliação de mais de 1.000 pacientes no Chile mostrou que crianças que haviam nascido grandes para a idade gestacional (GIG) tinham maior risco de evoluir com obesidade, enquanto outras com antecedente familiar de DM2 apresentavam maior prevalência de síndrome metabólica (B).<sup>25</sup> Em São Paulo, estudo realizado com crianças e adolescentes evidenciou elevação na RI em portadores de excesso de peso com antecedentes familiares de DM2, sugerindo que, já nessa faixa etária, como observado no adulto, a ação da insulina pode ser dificultada pela obesidade (C),<sup>26</sup> condição de risco para o desenvolvimento do diabetes.

O antecedente familiar tem função fundamental na ocorrência do DM2 nessa faixa etária. Os indivíduos afetados apresentam pelo menos um dos parentes de primeiro ou segundo grau afetados e 65% deles, ao menos um familiar de primeiro grau com DM2 (D).<sup>27</sup> Observou-se que irmãos com sobrepeso de jovens com DM2 têm risco quatro vezes maior de manifestar intolerância à glicose que outras crianças com sobrepeso. Isso alerta para uma abordagem preventiva específica a ser adotada nesse grupo de alto risco (B).<sup>28</sup> Em estudo que avaliou aumento da incidência de DM2 em jovens abaixo de 15 anos na Nova Zelândia, 68% (34/48) dos pacientes apresentavam ao menos um dos pais com DM2 (54% um dos pais, 14% ambos) (B).<sup>4</sup>

Para começar a tentar explicar os resultados epidemiológicos, foram encontrados valores mais baixos de adiponectina em crianças obesas filhas de pais diabéticos do que em crianças obesas sem antecedentes familiares de DM2 (C).<sup>29</sup>

## Quadro clínico

A idade de maior incidência do DM2 no jovem é próxima dos 13 anos, guardando relação com o estágio III da classificação de Tanner, e uma proporção de 2:1 para meninas em relação aos meninos. As crianças com DM2 são geralmente assintomáticas ou oligossintomáticas por longos períodos, sendo que

50% são referidos ao serviço especializado, devido à glicosúria ou à hiperglicemia em exame de rotina. Entre os pacientes, 30% apresentam poliúria, polidipsia leve e emagrecimento discreto. Algumas pacientes podem revelar história de monilíase vaginal.<sup>30</sup>

O maior estudo na área denominado TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) acompanhou 704 crianças e adolescentes americanos com DM2 por 2 a 6 anos. Os primeiros dados clínicos publicados apontaram prevalência de aproximadamente 65% de meninas, idade média de 14 anos, com história familiar de DM positiva em 89,4%, 41,1% hispânicos, 31,5% não hispânicos negros; 26,3% com pressão arterial (PA)  $\geq$  percentil 90 e baixo nível socioeconômico (A).<sup>31</sup> Cerca de 33% dos pacientes podem apresentar cetonúria ao diagnóstico, e 5 a 25% com possibilidades de evoluir para cetoadidose. Nesses casos, o diagnóstico diferencial com DM1 pode ser realizado durante a história clínica ou a evolução da doença, à medida que a necessidade diária de insulina diminui além do esperado, no período de lua de mel habitual (D).<sup>31</sup>

A obesidade, conforme exposto, apresenta-se de modo constante no DM2 do jovem. Aproximadamente 70 a 90% dessas crianças são obesas; 38% apresentam obesidade mórbida. A obesidade e a história familiar parecem ter efeito aditivo no risco de desenvolvimento da doença, uma vez que o impacto da obesidade no risco do DM2 é maior em crianças com história familiar positiva para essa doença.<sup>31</sup>

A AN, diagnosticada em quase 90% dessas crianças, é manifestação cutânea de RI que consiste em hiperpigmentação de aspecto aveludado com espessamento das regiões flexurais do pescoço, das axilas e da região inguinal (B).<sup>32</sup>

Distúrbios lipídicos, caracterizados por aumento do colesterol total e do LDL-c, assim como dos triglicerídios e da hipertensão arterial sistêmica, também ocorrem nas crianças com DM2, em uma frequência de 6 a 15% (C).<sup>33</sup>

Sinais da síndrome dos ovários policísticos (SOP) com hirsutismo e distúrbios menstruais associados a baixos níveis plasmáticos de globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) e predominância do hormônio luteinizante ou alteração ultrassonográfica estão em 26% das meninas (C).<sup>34</sup>

Finalmente, a microalbuminúria pode ocorrer em 20 a 40% dos jovens DM2 nos primeiros anos após o diagnóstico (B).<sup>35</sup> Estudo retrospectivo recente, que avaliou 48 pacientes, encontrou hipertensão arterial em 52% deles, 35% com microalbuminúria e 33% com esteatose hepática. Nenhum caso de retinopatia foi diagnosticado (B).<sup>4</sup>

Em crianças canadenses com DM2, 95% (206 de 216) eram obesas, 37% (43 de 115) tinham ao menos uma comorbidade ao diagnóstico e 13% (15 de 115) já apresentavam três ou mais comorbidades ao diagnóstico. Estes resultados reforçam as recomendações de realizar-se *screening* para diagnóstico de comorbidades logo ao diagnóstico de DM2 no jovem.<sup>3</sup>

## Diagnóstico

Os critérios diagnósticos de DM, segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA), são:

- Hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq$  6,5% (teste realizado em um laboratório devidamente certificado); ou

- Glicemia de jejum (definida como ausência de ingestão calórica durante período mínimo de 8 h)  $\geq 126$  mg/dℓ (7,0 mmol/ℓ); ou
- Glicemia plasmática no teste de tolerância oral à glicose no tempo de 2 h  $\geq 200$  mg/dℓ (11,1 mmol/ℓ), devendo o teste ser realizado de acordo com recomendação da OMS, utilizando solução de glicose contendo 75 g de anidrido glicose diluída em água; ou
- Glicose plasmática aleatória  $\geq 200$  mg/dℓ (11,1 mmol/ℓ) com sintomas típicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, perda de peso).<sup>36</sup>

O diagnóstico de DM2, na maioria dos pacientes, poderá ser baseado na apresentação clínica e no curso da doença. O diagnóstico de DM2 deve ser suspeito, sobretudo em pacientes adolescentes, negros, obesos, muitas vezes sem queixas clínicas, com história familiar positiva para a doença e apresentam hiperglicemia e/ou glicosúria em exame de rotina.<sup>30</sup>

Os indivíduos com *maturity onset diabetes of the young* (MODY) devem ser diferenciados do DM2 no jovem. No MODY, observa-se história familiar proeminente de DM, envolvendo três ou mais gerações consecutivas, o que é compatível com um padrão autossômico dominante de transmissão hereditária. O tipo mais comum de apresentação é a hiperglicemia leve e assintomática, em crianças ou adolescentes não obesos. Alguns pacientes podem apresentar somente discretas hiperglicemias de jejum durante anos, enquanto outros exibem graus variáveis de intolerância à glicose por vários anos antes da eclosão do diabetes. Estima-se que as variantes MODY correspondam a 1 a 5% de todos os tipos de DM nos países industrializados (B).<sup>37</sup>

Em um indivíduo com diabetes de início abrupto, deve-se verificar se há obesidade. É mais provável que o paciente com início agudo, não obeso e não pertencente a grupo étnico de risco seja diabético tipo 1. Quando ele for obeso, outros testes podem ser necessários, como a determinação do peptídeo C de jejum e, ocasionalmente, a dosagem de autoanticorpos contra as células beta. Nos jovens com DM2, geralmente não são observados os autoanticorpos e os níveis de peptídeo C estão comumente normais ou elevados, apesar de não tão elevados como esperado para o grau de hiperglicemia. A dosagem do peptídeo C deve ser efetuada após a compensação clínica, com glicemia de jejum próxima de 120 mg/dℓ, para afastar-se um possível efeito glicotóxico sobre a célula beta.

Assim, valores do peptídeo C no jejum maiores que 0,6 ng/mℓ (0,2 nmol/ℓ), ou após sobrecarga com Sustacal® oral maior que 1,5 g/mℓ (0,6 nmol/ℓ), demonstram reservas de insulina significativas (C).<sup>38</sup> Os autoanticorpos positivos contra insulina, descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) ou tirosina-fosfatase (IA2) estão em 85 a 98% dos pacientes com DM1 de origem autoimune. Já em obesos com história sugestiva de DM2 que desenvolveram cetoacidose ao diagnóstico, a prevalência de autoanticorpos (anti-ilhotas-ICA, anti-IA2 e anti-GAD 65) é no máximo de 15% (C).<sup>39</sup> No entanto, estudos europeus encontraram pelo menos um anticorpo positivo em 36% dos adolescentes diagnosticados como DM2 (B).<sup>40</sup> Interessantemente, no Search for Diabetes in Youth Study, a avaliação de indivíduos diabéticos com menos de 20 anos de idade revelou positividade para anticorpo GAD em 66% dos DM1

e 22% dos DM2. Além disso, um terço dos jovens com DM2 utilizava insulina e somente 22% dos com DM1 não apresentavam insulina endógena, sugerindo que uma grande fração desses jovens parece ter diabetes de etiologia mista (A).<sup>41</sup>

A frequência de autoanticorpos contra célula beta em crianças caucasianas saudáveis é de 1 a 4%, de modo que a ocorrência isolada de autoanticorpos não é suficiente para excluir o DM2 em jovens ou afirmar o diagnóstico de DM1.

O diagnóstico de DM2 na infância deverá ser feito levando-se em consideração critérios clínicos, como idade e sexo do paciente, obesidade e história familiar positiva para DM2. Devido à alta miscigenação brasileira, não existem dados, até o momento, para considerar a cor como fator de risco.

Após esses critérios, os casos duvidosos, sobretudo aqueles com cetoacidose inicial, devem ser submetidos à pesquisa para avaliação da função da célula beta pela dosagem do peptídeo C e da detecção de marcadores do processo autoimune a partir da pesquisa de autoanticorpos anti-ilhota (anti-GAD, anti-IA2, ICA e anti-insulina).

Segundo o consenso da ADA, deverá submeter-se à triagem para DM2 na infância toda criança obesa (índice de massa corporal [IMC] maior que o percentil 85 para idade e sexo, ou peso maior que 120% do ideal para estatura) que apresente dois ou mais dos fatores de risco a seguir: (1) história familiar positiva para DM2 em parentes de primeiro ou segundo grau; (2) grupo étnico de risco (índios americanos, afro-americanos, hispânicos, asiáticos/habitantes de ilhas do pacífico); (3) sinais de RI ou condições associadas à RI (AN, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos [SOP]). A triagem deverá ser realizada, preferentemente, com a glicemia de jejum, a cada 2 anos, com início após os 10 anos de idade (D).<sup>42</sup>

Os níveis para a glicemia de jejum, com base nos critérios atualmente adotados para o diagnóstico do DM2, são os mesmos para adultos ou crianças. Entretanto, é interessante comunicar que na classificação, em percentis, das glicemias de jejum obtidas em um grupo de 305 crianças e adolescentes normais da grande São Paulo, apenas 5% estão entre 106 e 108 mg/dℓ (C).<sup>26</sup>

Ainda segundo consenso publicado pela Academia Americana de Pediatria (A),<sup>36</sup> com a colaboração da ADA, Sociedade de Endocrinologia Pediátrica, Academia Americana de Médicos de Família e Academia de Nutrição e Dieta, no intuito de melhor guiar o tratamento de pacientes entre 10 e 18 anos de idade com diagnóstico de DM2, deve-se considerar o diagnóstico de DM2 típico neste grupo de pacientes quando apresentarem os seguintes critérios:

- Sobre peso ou obesidade (respectivamente para sexo e idade com percentil do IMC  $\geq 85$  a 94 e  $> P95$ )
- Forte história familiar de DM2
- Substantial capacidade residual de secreção de insulina ao diagnóstico (comprovada por concentração elevada ou normal de insulina e peptídeo C)
- Início insidioso da doença
- RI (evidência clínica de SOP e de AN)
- Exclusão de existência de diabetes autoimune (autoanticorpos tipicamente associados ao DM1 negativos). Esses pacientes apresentam mais comumente hipertensão e dislipidemia do que os pacientes portadores de DM1.

## Tratamento

As metas para o tratamento do DM2 no jovem não diferem das propostas para o DM1, como manter assintomático, prevenir complicações agudas e crônicas da hiperglicemia, tentando alcançar normoglicemia, sem hipoglicemias frequentes, e sustentar um ritmo normal de crescimento e desenvolvimento, além do controle do peso. Entretanto, vários são os desafios enfrentados no tratamento do jovem com DM2. A natureza insidiosa da síndrome, o atraso na procura pela assistência médica e o reconhecimento tardio pelo pediatra, ainda pouco familiarizado com a doença, estão entre os fatores considerados nesse sentido. O adolescente, quando da eclosão da doença, já tem um padrão de comportamento estabelecido em relação à alimentação e à atividade física. A baixa adesão ao tratamento decorre da resistência às mudanças de hábitos, somada às características próprias da idade e, ainda, ao fato de esses indivíduos não apresentarem sintomas.

A importância do envolvimento familiar no manejo do DM2 na infância foi demonstrada em um estudo comparando dois grupos de crianças afro-americanas. Em um grupo, o cuidador participou ativamente do manejo do diabetes, enquanto no outro a participação do cuidador foi aleatória. A supervisão direta da criança com DM2 teve efeito positivo no controle glicêmico (B).<sup>43</sup> Outro estudo reforça esse conceito, mediante avaliação da capacidade dos pais em treinarem seus filhos a alimentarem-se melhor. Nesse grupo, houve redução significativa do IMC, apesar de não terem recebido nenhuma orientação específica sobre dieta ou exercícios, indicando que a obesidade pediátrica é um problema do complexo familiar (C).<sup>44</sup>

O ponto fundamental do tratamento é a modificação do estilo de vida, a qual inclui modificações dietéticas e aumento da atividade física. A dieta com restrição calórica adequada à idade melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade insulínica devido ao fato de diminuir a produção hepática de glicose. O exercício aumenta a sensibilidade periférica à insulina por meio da diminuição da massa gorda.

A dieta sugerida para crianças e adolescentes deve ser equilibrada e com restrição calórica orientada para que a perda ponderal possa ocorrer de modo gradual. Estudo randomizado controlado com jovens portadores de DM2, que foram submetidos a um programa de perda de peso, mostrou melhora do HOMA-IR, do percentual de gordura corporal e do escore Z-IMC em 24 meses (A).<sup>45</sup>

Entretanto, devido à dificuldade de se conseguirem bons resultados com dieta e exercício, até dietas com muito baixo valor calórico e cetogênicas foram estudadas. O efeito dessas dietas por um período foi avaliado em adolescentes com DM2, o qual levou a retirada de medicações, redução de IMC e de HbA1c (C).<sup>46</sup>

O sucesso do tratamento com dieta e exercício é obtido quando o paciente mantém um crescimento normal, com controle de peso, glicemia de jejum próximo da normalidade ( $> 120 \text{ mg/dL}$ ) e hemoglobina glicada perto dos seus valores normais. Quando as metas do tratamento não são alcançadas apenas com as mudanças de estilo de vida, a terapia farmacológica deve ser indicada.

O tratamento medicamentoso do DM2 em crianças e adolescentes, inicialmente baseado no tratamento de adultos com DM2, vem sendo cada vez mais alvo de estudos. Esses levanta-

mentos começam a oferecer informações sobre quais condutas podem ser adotadas e quais medicamentos têm sido estudados para uso com segurança nesta faixa etária.

Como os adolescentes com DM2 apresentam forte RI, a primeira escolha medicamentosa recai sobre a metformina (C).<sup>47</sup> A metformina age pela diminuição da produção hepática de glicose, aumentando a sensibilidade do fígado à insulina e a captação de glicose no músculo, sem efeito direto nas células  $\beta$ -pancreáticas. Esse medicamento tem a vantagem, sobre as sulfonilureias, de reduzir igualmente a hemoglobina glicada, sem os riscos de hipoglicemia, e de contribuir para a diminuição do peso ou, pelo menos, para a sua manutenção. Além disso, favorece a redução dos níveis de LDL-c e triglicéridos e contribui para a normalização das alterações ovulatórias em meninas com SOP. Em um estudo multicêntrico, confirmaram-se a segurança e a efetividade da metformina no tratamento do DM2 pediátrico (A).<sup>48</sup> Os efeitos colaterais encontrados em até 25% dos jovens foram diarreia e/ou dor abdominal no início do tratamento, sendo reduzidos significativamente com o tempo e a diminuição das doses de metformina. A acidose láctica é uma complicação rara, porém grave, por isso, a metformina é contraindicada a pacientes com diminuição da função renal ou hepática e hipoxia ou infecção intensa.

Metformina também apresentou efeitos favoráveis modestos no peso, composição corporal e homeostase glicêmica em estudo com 100 crianças obesas com RI que participaram de um programa de redução de peso (B).<sup>49</sup>

No entanto, há outras evidências de que a metformina, apesar de ser efetiva para crianças com DM2, pode não ser suficiente como monoterapia de longo prazo. Em uma análise retrospectiva, a HbA1c mostrou tendência a aumentar após 2 anos de terapia e poucos pacientes mantiveram perda de peso, independentemente do regime de tratamento (C).<sup>47</sup> Concordante com essa opinião, estudo prolongado (5 anos) com análise retrospectiva de 89 jovens afro-americanos e hispano-caribenhos com DM2 revelou que 18% deles necessitaram de insulina ( $< 0,4 \text{ UI/kg/dia}$ ) em associação à medicação oral (B).<sup>50</sup>

Outro estudo retrospectivo, com tempo médio de tratamento de 2,4 anos, dividiu 48 pacientes em dois grupos, tratados inicialmente com insulina ou antidiabético oral (metformina) e mudança de estilo de vida. Pacientes com insulina apresentaram queda importante da HbA1c nos primeiros 12 meses de tratamento em relação ao grupo da metformina e estilo de vida (7,1% vs. 8,1%,  $p < 0,05$ ). Entretanto, após 12 meses de tratamento, ambos os grupos mostraram aumento progressivo da HbA1c (B).<sup>4</sup>

Um estudo que revisou dados de 1.625 pacientes com diagnóstico de DM detectou 184 casos de DM2 para avaliar a variação terapêutica com o passar do tempo. Foram separados em três grupos conforme o tratamento para avaliar a dependência da utilização de insulina. As características associadas à dependência à insulina no final do estudo foram insulina como primeiro tratamento ( $p < 0,0001$ ), HbA1c inicial ( $p < 0,0001$ ) e raça ( $p < 0,02$ ; raça branca foi menos dependente de insulina).<sup>51</sup>

A avaliação da correlação entre hemoglobina glicada e vários parâmetros, como ter melhor educação em diabetes, ter uma meta glicêmica, fazer *download* e/ou cadernos com anotações das glicemias, carregar pastilhas de glicose para

hipoglicemias, encontrou melhora na HbA1c em pacientes com DM1, mas não em DM2. A HbA1c foi menor na coorte com DM2 em que os pacientes tinham duração do DM < 1 ano em relação àqueles com duração > 10 anos ( $p < 0,0001$ ) (95% IC -4,776 a -1,424). Pacientes com tempo de DM2 entre 5 e 10 anos apresentaram maior HbA1c - 10,1 + 2,5% (95% IC -3,804 a -0,9961). A melhora no controle glicêmico foi maior, quanto maior o envolvimento dos pais ou de ambos, pais e paciente no controle de crianças com DM1, mas não em crianças com DM2. Portanto, DM2 na infância parece apresentar falha da terapia oral mais rapidamente do que o relatado em adultos.<sup>52</sup>

O grupo das tiazolidinedionas atua melhorando a sensibilidade insulínica periférica nos músculos e no tecido adiposo, porque age por meio da ativação do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomos gama (PPAR- $\gamma$ ), e poderia ser uma opção medicamentosa nos pacientes com DM2 jovens, assim como já o é nos adultos diabéticos. Atualmente, não existem medicamentos aprovados para o tratamento de RI isolada em jovens não diabéticos. No entanto, a rosiglitazona vs. o placebo foi avaliada por 4 meses, em um estudo duplo-cego controlado randomizado, em 21 adolescentes obesos com intolerância oral à glicose (IOG). A restauração da tolerância normal à glicose (TNG) foi associada a aumento significativo nos níveis de sensibilidade insulínica ( $p < 0,04$ ), sugerindo que a rosiglitazona pode melhorar a RI e a função das células  $\beta$ . Não houve mudanças significativas no IMC (score Z) ou outros eventos adversos (B).<sup>53</sup>

No final de 2011, foi concluída a parte clínica do maior ensaio clínico multicêntrico prospectivo e randomizado, o TODAY Study, realizado pelo National Institutes of Health (NIH)/Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e do Fígado (NIDDK). Foram avaliados 699 jovens com DM2, divididos em três grupos de acordo com o tratamento: (a) metformina em monoterapia (dose de 500 mg a 1.000 mg, 2 vezes/dia); (b) metformina + rosiglitazona (rosiglitazona = 4 mg, 2 vezes/dia) e (c) metformina associada a mudanças de estilo de vida. As três terapias foram comparadas quanto ao tempo de falha do tratamento, definido como valor de hemoglobina glicada persistentemente elevado (> 8%) por um período maior que 6 meses ou descompensação metabólica persistente. A hemoglobina glicada foi dosada a cada 2 meses no primeiro ano do estudo, e a cada 3 meses no período subsequente. Aderência foi medida pela contagem das pílulas utilizadas em cada retorno, com meta de ao menos 80% de aderência.

A metformina como monoterapia alcançou controle glicêmico durável em metade dos participantes nesse estudo. A combinação de metformina mais rosiglitazona (indisponível no mercado brasileiro) melhorou a durabilidade do controle glicêmico, e metformina combinada com intervenção no estilo de vida não foi melhor que metformina isolada em manter o controle glicêmico. Os níveis de falha no tratamento desse estudo foram maiores que em estudos de coorte similares em adultos tratados com metformina. Apesar da combinação de rosiglitazona com metformina ter apresentado pequeno aumento no IMC e massa gorda no grupo, houve melhora dos índices de falha no tratamento, quando comparada com monoterapia com metformina. Análise dos subgrupos quanto ao sexo, raça e grupo étnico sugeriu que metformina mais rosiglitazona foi mais efetiva nas meninas que nos meninos e metformina isolada, menos eficaz nos participantes negros não hispânicos que em outros grupos

étnicos ou raciais (A);<sup>54</sup> contudo, preocupações atuais sobre os resultados negativos com tiazolidinedionas em adultos têm atualmente limitado a sua utilização em pediatria (C).<sup>55</sup>

A glimepirida também foi avaliada em relação à metformina como monoterapia em pacientes pediátricos com DM2 em estudo randomizado que analisou 285 pacientes durante período de 24 semanas. A conclusão foi de que a glimepirida reduz HbA1c igual à metformina, porém com maior ganho de peso (B).<sup>56</sup>

Na fase inicial, a insulina deverá ser utilizada em todos os casos com quadro clínico muito sintomático, nos quais houve cetoacidose e glicemias superiores a 300 mg/dl. Após a confirmação do diagnóstico de DM2, a dose de insulina deve ser descontinuada progressivamente à medida que o paciente permaneça euglicêmico, até a retirada completa, quando, então, o paciente poderá manter-se com a dieta e exercícios associados à metformina, se necessário. Essa parece ser uma conduta comum entre os médicos, já que levantamento com 130 endocrinopediatras, realizado nos EUA e no Canadá, mostrou que 48 a 50% das crianças com DM2 foram tratadas inicialmente com insulina.<sup>57</sup>

Interessante revisão de literatura sobre medicamentos orais utilizados em DM2 pediátrico, avaliando segurança, eficácia e farmacocinética, revela que os dados disponíveis atualmente sobre segurança e eficácia são limitados e reforça a metformina como medicamento de primeira linha (A).<sup>58</sup>

Várias são as condutas empregadas pelos médicos nesses pacientes, como demonstrado em pesquisa com 527 endocrinopediatras sobre o manejo do DM2 em crianças. Dos 210 questionários respondidos, conclui-se que há grande variabilidade no controle do DM2 na infância, e frequentemente as condutas divergem das recomendações da ADA. Os médicos mais jovens foram os que realizaram *screenings* mais agressivos e tiveram condutas mais concordantes com as *guidelines* da ADA.<sup>59</sup>

É importante finalizar com o que foi demonstrado, em uma população adulta americana, que a intervenção na mudança do estilo de vida (dieta associada aos exercícios físicos) foi mais efetiva que o tratamento medicamentoso para reduzir a incidência de diabetes (D),<sup>60</sup> e o mesmo foi recentemente verificado na população obesa pediátrica (B).<sup>61</sup>

Em 2013, *guideline* da Academia Americana de Pediatria (A),<sup>36</sup> supracitada forneceu algumas recomendações no manejo do paciente jovem portador de DM2, resumidas no Quadro 1.

## Conclusão

Pode-se afirmar que, até o momento, a prevalência do DM2 no jovem está aumentando, mas o termo epidemia não deve ser utilizado. No entanto, há uma epidemia de obesidade na infância, que está associada a patologias, como hipertensão, dislipidemia e doença gordurosa do fígado, mais comumente que o DM2. Se considerarmos os achados, quase unânimes, de que as taxas de falha de tratamento oral nos adolescentes são mais elevadas que nos adultos, fica evidente que o ideal seria direcionar ações (campanhas, orientação para pediatras) para prevenção de obesidade na infância, especialmente nos grupos de risco.

Desse modo, ao avaliar-se um jovem com sobrepeso, os médicos devem levar em consideração um quadro metabólico mais amplo e considerar outras intervenções além do peso

para diminuir os riscos das condições associadas. Entretanto, se houver progressão para DM2, o tratamento atual preconizado é com modificações no estilo de vida e metformina. Insulina está indicada ao diagnóstico, quando for verificada descompensação ou se HbA1c e glicemias estiverem muito elevadas, ou se ocorrer falha da terapêutica com a medicação oral.

**Quadro 1** Resumo das recomendações da Academia Americana de Pediatria para tratamento e acompanhamento de jovens portadores de DM2.

**Insulina:** a introdução de tratamento com insulina deve ser assegurada em crianças e adolescentes com DM2 que tenham cetose ou cetoacidose diabética, em pacientes nos quais a distinção entre DM1 e DM2 não for evidente e sempre que o paciente apresente, em coleta aleatória de glicose plasmática ou venosa, valor  $\geq 250$  mg/dl ou HbA1c  $> 9\%$

**Metformina:** a metformina deve ser o medicamento de primeira escolha para jovens e adolescentes e, em todas as outras situações, no momento do diagnóstico e durante o tratamento, sendo sempre associada a programa de modificação de estilo de vida, incluindo orientação nutricional e de atividade física

**Hemoglobina glicada:** o monitoramento com coleta de HbA1c deve ser realizado a cada 3 meses. Caso as metas de glicemia capilar e concentração de HbA1c ( $< 7\%$ ) não sejam obtidas, recomenda-se a intensificação do tratamento, por meio do aumento do número de controles de glicemia capilar e ajuste de dose e tipo de medicação, no intuito de normalizar as concentrações de glicose sanguínea

**Glicemia capilar:** a realização de glicemia capilar deve ser aconselhada em pacientes que utilizem insulina ou outras medicações com risco de hipoglicemia; estejam iniciando ou modificando o regime de tratamento; não tenham alcançado as metas ou apresentem intercorrência de saúde (doenças febris ou que afastem o paciente da rotina normal diária)

**Orientação nutricional:** sugerir, na orientação da dieta e nutrição de crianças com DM2, seja no momento do diagnóstico ou durante o tratamento, que se utilizem as recomendações do consenso da Academia de Nutrição e Dietética Pediatric Weight Management Evidence-Based Nutrition Practice Guidelines<sup>61</sup>

**Atividade física:** crianças e adolescentes portadores de DM2 devem ser incentivados pelo médico a realizar atividade física de moderada a intensa, durante no mínimo 60 min diariamente. É recomendado também que o tempo de “tela não acadêmica” (televisão, videogame etc.) seja limitado a, no máximo, 2 h/dia

## Referências bibliográficas

- Pinhas-Hamel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr.* 2005; 146:693-700.
- Pranita A, Phadke AV, Khariche JS *et al.* Screening of young adults for future risk of type 2 diabetes mellitus – a big concern for society & nation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2012 nov; 6(9):1610-11.
- Amed S, Dean HJ, Panagiotopoulos C *et al.* A prospective national surveillance study. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children. *Diabetes Care.* 2010; 33:786-91.
- Jefferies C, Carter P, Reed PW *et al.* The incidence, clinical features, and treatment of type 2 diabetes in children less than 15 yr in a population-based cohort from Auckland New Zealand, 1995-2007. *Pediatr Diabetes.* 2012 jun; 13(4):294-300.
- Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence of type 1 and 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA.* 2014 may 7; 311(17):1778-86.
- Silva RCQ, Miranda WL, Chacra AR *et al.* Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerance Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28:716-8.
- Goran MI, Davis J, Kelly L *et al.* Low prevalence of pediatric type 2 diabetes. Where's the epidemic? *J Pediatr.* 2008; 152:753-5.
- Gortmaker SL, Dietz WH, Sobol AM *et al.* Increasing pediatric obesity in the United States. *Am J Dis Child.* 1987; 141:535-40.
- Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children 1974-1994. *BMJ.* 2001; 322:24-6.
- Aguayo A, Vela A, Aniel-Quiroga A *et al.* Absence of diabetes mellitus type 2 in obese children and adolescents in the north of Spain. *J Pediatr Endocr Met.* 2013; 26(1-2):25-9.
- Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA *et al.* Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism.* 1996; 45:235-40.
- Gungor N, Thompson T, Sutton-Tyrrell K *et al.* Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28:1219-21.
- Hillier T, Pedula LK. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26:2999-3005.
- Kitagawa T, Owada M, Urakami T *et al.* Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school children correlates with an increased intake of animal proteins and fat. *Clin Pediatr.* 1998; 37:111-5.
- Caprio S, Hyman LD, Limb C *et al.* Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1995; 269(1 Pt 1):E118-E26.
- Sinha R, Fisch G, Teague B *et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002; 346:802-10.
- Krakoff J, Lindsay RS, Looker HC *et al.* Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26:76-81.
- Medici F, Hawa M, Ianari A *et al.* Concordance rates for Type 2 diabetes mellitus in monozygotic twins-actuarial analysis. *Diabetologia.* 1999; 42:146-50.
- Zimmet P, Collins V, Dowse G *et al.* Hyperinsulinaemia in youth is a predictor of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1992; 35:534-41.
- Gungor N, Bacha F, Saad R *et al.* Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta cell failure or both? *Diabetes Care.* 2005; 28:638-44.
- Arslanian SA, Suprasongsin C. Differences in the vivo insulin secretion and sensitivity of healthy black versus white adolescents. *J Pediatr.* 1996; 129:440-3.
- Eriksson J, Franssila K, Ekrstrand A. Early metabolic defects in people at increased risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1989; 321:337-43.
- Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D *et al.* The type 2 family: a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999; 153:1063-7.
- McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL *et al.* Glucose, insulin concentration and obesity in childhood and adolescence as predictors of NIDDM. *Diabetologia.* 1994; 37:617.
- Eyzguire F, Bancalari R, Roman R *et al.* Prevalence of components of the metabolic syndrome according to birth weight among

- overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metabolism*. 2012; 25(1-2):51-6.
26. Cesarini PR. Influência do antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 sobre o índice de massa corpórea, função de célula beta, sensibilidade à insulina e a presença de autoanticorpos anti-GAD e IA2 em crianças e adolescentes. 2001. [Tese de doutorado]. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
  27. Rosebloom A, Joe J, Young R *et al*. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999; 22:345-54.
  28. Magge SN, Stettler N, Jawad AF *et al*. Increased prevalence of abnormal glucose tolerance among obese siblings of children with type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2009; 154:562-6.
  29. Oh YJ, Nam HK, Rhie YJ *et al*. Low serum adiponectin in levels in Korean children with a family history of type 2 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr*. 2012 jul; 3:382-7.
  30. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000; 23:381-9.
  31. Kenneth C *et al*. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the today cohort baseline. *Journal of Clinical End and Metabolism*. 2011 jan; 96(1):159-67.
  32. Stuart CA, Gilkison R, Smith MM *et al*. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr*. 1998; 37:73-80.
  33. Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children: an emerging problem. *Diabet Med*. 2000; 17:867-71.
  34. Shield JPH, Lynn R, Wan KC *et al*. Management and 1 year outcome for UK children with type 2 diabetes. *Arch Dis Child*. 2009; 94:206-9.
  35. Pavkov ME, Bennett PH, Nelson RG *et al*. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA*. 2006; 296:421-6.
  36. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR *et al*. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics*. 2013; 131(2):364-82.
  37. Fajans SS, Bell GI, Polnsky KS. Mechanisms of disease: molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001; 345:971-80.
  38. Katzeff H, Savage P, Barclay-White B *et al*. C-peptide measurement in the differentiation of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1985; 28:264-8.
  39. Libman I, Pietropaolo M, Trucco M *et al*. Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*. 1998; 21:1824-7.
  40. Reinehr T, Schober E, Wiegand S *et al*. DPV-Wiss Study Group. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006; 91:473-7.
  41. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr *et al*. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007; 297:2716-24.
  42. Castells S. Management of hyperglycemia in minority children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2002; 15(suppl 1):531-50.
  43. Bradshaw B. The role of the family in managing therapy in minority children with T2DM diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15:547-51.
  44. Brotman LM, Dawson-McClures, Huang KY *et al*. Early childhood family intervention and long-term obesity prevention among high-risk minority youth. *Pediatrics*. 2012; 129:621-8.
  45. Savoye M, Nowicka P, Shaw M *et al*. Long-term results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population. *Pediatrics*. 2011; 1127:402-10.
  46. Willi SM, Martin K, Datko FM *et al*. Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very-low-calorie diet. *Diabetes Care*. 2004; 27:2.
  47. Zuhri-Yafi MI, Brosnan PG, Hardin DS. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2002; 15(suppl 1):541-6.
  48. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA *et al*. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002; 25:89-94.
  49. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG *et al*. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes*, 2011.
  50. Rinstein G *et al*. Presentation and 5-year follow-up of T2DM diabetes mellitus in African-American and Caribbean-Hispanic adolescents. *Horm Res*. 2003; 60:121-6.
  51. Barnes NS, White PC, Hutchison MR. Time to failure of oral therapy in children with type 2 diabetes: a single center retrospective chart review. In: Barnes NS, White PC, Hutchison MR. *Pediatr Diabetes*, 2012 may 31 [Epub ahead of print].
  52. Rodriguez LM, Krishnavathana VH, Rhodes J *et al*. The relationship between self-management and glycemic control in a cohort of children with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Metab*. 2013; 15:4 [author manuscript; available in PMC 2014 sep 23].
  53. Cali AM, Pierpont BM, Taksali SE *et al*. Rosiglitazone improves glucose metabolism in obese adolescents with impaired glucose tolerance: a pilot study. *Obesity*. 2011; 19:94-9.
  54. Zeitler P, Hirst K, Pyle L *et al*. TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 jun 14; 366(24):2247-56.
  55. Mizokami-Stout K, Cree-Green M, Nadeau KJ. Insulin resistance in type 2 diabetic youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 aug; 19(4):255-62.
  56. Gottschalk M *et al*. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care*. 2007 apr; 30(4):790-4.
  57. Christensen ML, Franklin BE, Momper JD *et al*. Pediatric drug development programs for type 2 diabetes: a review. *J Clin Pharmacol*. 2015 jul; 55(7):731-8.
  58. Wong K *et al*. Pediatric endocrinologists' management of children with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 mar; 33(3):512-4.
  59. Knowler W, Narayan K, Hanson R *et al*. Preventing non insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1995; 44:483-8.
  60. Savoye M, Shaw M, Dziura J *et al*. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297:2697-704.
  61. American Dietetic Association. Recommendations summary: pediatric weight management (PWM) using protein sparing modified fast diets for pediatric weight loss. Disponível em: <[http://www.adaevidencelibrary.com/template.cfm?template=guide\\_summary&key=416](http://www.adaevidencelibrary.com/template.cfm?template=guide_summary&key=416)>. Acesso em: 13/08/2012.

# Síndrome Metabólica em Crianças e Adolescentes

## Introdução

A prevalência da obesidade tem aumentado entre crianças e adolescentes, e há maior risco de doenças e associação de doenças ligadas à obesidade (A).<sup>1</sup> Algumas das causas do aumento do número de crianças obesas são a disponibilidade abundante de alimentos com alto teor calórico e o sedentarismo ligado a atividades como televisão, jogos eletrônicos e computadores. Com o crescimento da obesidade infantil, as complicações associadas tornam-se mais comuns. Assim como no adulto, a obesidade infantil leva ao aparecimento de doenças como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, que conferem aumento do risco de eventos cardiovasculares. O DM2, por exemplo, tem crescido de maneira dramática entre os adolescentes nos últimos 20 anos (A).<sup>2</sup>

No adulto, a associação entre obesidade e doença coronariana está bem estabelecida. Essa associação levou, em anos mais recentes, à criação do termo síndrome metabólica (SM) para definir aqueles indivíduos que teriam mais chances de desenvolver eventos cardiovasculares devido a uma base fisiopatológica comum entre os componentes da síndrome, possivelmente orquestrada pela obesidade central. De qualquer modo, independentemente da terminologia usada, os riscos cardiovasculares são bem estabelecidos e fica cada vez mais claro que as crianças, já em tenra idade, podem começar a apresentar alterações metabólicas preditivas de problemas mais sérios futuramente.<sup>3-5</sup> Dentre os fatores incluídos na SM estão a obesidade visceral, a dislipidemia aterogênica, a hipertensão e a resistência à insulina, mas outras comorbidades (como esteato-hepatite não alcoólica e apneia obstrutiva do sono) estão comumente associadas.<sup>6-9</sup>

## Critérios para a definição de síndrome metabólica em crianças e adolescentes

No estabelecimento de critérios para definir a SM em crianças e adolescentes, um primeiro desafio que se impõe é a medida da circunferência abdominal (CA). Critério importante que faz parte de várias definições de SM, apontado como importante indicativo de obesidade visceral, leva ao questionamento de como medir a CA na criança.

Há diferenças entre os estudos no que concerne à medida da circunferência abdominal. Alguns autores a definem no ponto médio entre o rebordo costal e o topo da crista ilíaca (D)<sup>10</sup> (mesmo procedimento utilizado em adultos), enquanto

outros não descrevem o modo de medição em seu artigo (D),<sup>11</sup> inferindo-se que seja semelhante ao usado pelos primeiros autores, visto que os critérios basearam-se no National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP-III) para adultos. Outros compararam a prevalência de SM em crianças utilizando os critérios definidos pelo NCEP/ATP-III e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), preferindo usar o ponto entre a cicatriz umbilical e a crista ilíaca superior (D).<sup>12</sup> Um estudo com meninas de 6 a 9 anos usou a medida no ponto médio entre a décima costela e a crista ilíaca (D).<sup>13</sup> É de suma importância a normatização de uma medida no intuito de não haver discordância de resultados, tanto para uso clínico como para estudos epidemiológicos.

A classificação de SM em adultos, apesar de ainda amplamente discutida, é bem estabelecida. As duas principais definições são a da OMS, criada em 1998 (D),<sup>14</sup> e a do NCEP/ATP-III (D),<sup>15</sup> definida em 2001. A primeira apresenta como obrigatória a resistência à insulina, enquanto pode estar ausente na segunda. Apesar da diferença, os estudos mostram prevalência semelhante em adultos ao comparar as duas classificações (D).<sup>16</sup> Uma nova proposta de classificação foi apresentada em 2005 pela International Diabetes Federation (IDF) (D),<sup>17</sup> que considera a obesidade visceral o mais importante marcador, determinada pela medida da cintura, pela primeira vez com propostas de limites específicos por etnia.

Ao tentar usar essas classificações em crianças e adolescentes, observam-se resultados conflitantes. Goodman *et al.* (D)<sup>12</sup> tentaram determinar a prevalência de SM entre adolescentes usando a definição da OMS e do NCEP/ATP-III. Foram utilizados os mesmos pontos de corte para os fatores de risco das duas classificações, com exceção da obesidade, que foi definida como índice de massa corporal (IMC)  $\geq$  percentil 95%, de acordo com o gráfico de IMC ajustado para sexo e idade (disponível em <http://www.cdc.gov>).

Dentre os 1.513 indivíduos arrolados no estudo, o autor encontrou prevalência de 4,2%, usando-se a primeira definição (OMS), e de 8,4%, aplicando-se a segunda (NCEP/ATP-III). Além da enorme diferença encontrada entre os dois grupos, o que chama a atenção é uma prevalência bem menor que a encontrada em adultos, estimada em 24% (D).<sup>16</sup> A provável justificativa seria a prevalência menor de obesidade em adolescentes em comparação com adultos. É possível conjecturar que pode não ter havido tempo suficiente para a obesidade central deflagrar os mecanismos responsáveis para o aparecimento



dos fatores de risco associados. Assim, nas últimas décadas, têm sido propostas classificações com base em modificações dos critérios para adultos, no intuito de identificar crianças e adolescentes com SM (Quadro 1).

Um dos primeiros estudos analisando a SM em crianças foi realizado por Cook *et al.* em 2003 (D).<sup>10</sup> Utilizando dados do Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994), o autor avaliou os adolescentes de 12 a 19 anos aplicando os critérios definidos para SM, de acordo com o NCEP/ATP-III, com algumas modificações. A primeira delas é que obesidade foi definida como CA  $\geq$  90% para idade e sexo. O ponto de corte da pressão arterial foi extraído de valores publicados pelo National Blood Pressure Education Program (NBPEP) (D).<sup>19</sup> Além disso, os valores de referência para o perfil lipídico foram retirados do National Cholesterol Education Report on Lipid Levels in Children (D).<sup>20</sup>

Os resultados mostraram prevalência de 4,2% de SM na amostra analisada. Quando estratificados pelo IMC, 28,7% dos adolescentes obesos (IMC  $\geq$  95% por percentil para idade e sexo) preencheram critério para SM. Essa prevalência não é surpreendente, se considerarmos que em torno de 7% dos adultos entre 20 e 29 anos são afetados pela SM (D).<sup>16</sup> Os autores, no trabalho, defendem o uso da medida de CA em vez de outras medidas de obesidade, como o IMC, e afirmam ser a distribuição corporal de gordura um forte indicativo de correlação com risco cardiovascular.

A mesma população foi analisada por De Ferranti *et al.* em 2004,<sup>11</sup> mas foram usados critérios diferentes para definição de SM. Neste estudo, também foram utilizados os critérios definidos pelo NCEP/ATP-III, com modificações. O resultado mostrou prevalência de 9,2% de indivíduos com SM na amostra e 31,2%, quando estratificado para crianças com IMC  $\geq$  percentil 85% para idade e sexo. O que explica essa prevalência consideravelmente maior que a encontrada por Cook *et al.* são os pontos de corte em relação à CA e ao perfil lipídico. Em relação à CA, o ponto de corte utilizado foi o percentil  $>$  75%, em vez de 90% usado por Cook *et al.* Diferentes pontos de corte também foram utilizados para o perfil lipídico. Isso levou a uma definição menos restrita e ampliou o número de adolescentes que se encaixavam nos critérios.

Os autores defendem os critérios utilizados por eles e afirmam que estes estão relativamente mais próximos daqueles usados nos adultos. Exemplificando: o HDL-c de 40 mg/dl apontado por Cook *et al.* representa o percentil 10 a 25%

em meninos e 10 a 15% em meninas, menor que o percentil correspondente a 40 mg/dl de adultos. O nível de triglicerídios de 110 mg/dl representa o percentil pediátrico de 85 a 95%, também maior que o percentil adulto de 75 a 85%. Por fim, o ponto de corte no percentil 90% usado para CA é bem maior que o percentil 75% usado no critério de adultos do NCEP/ATP-III. Portanto, no estudo de Ferranti *et al.*, foi utilizada uma definição pediátrica com base no modo particular nos critérios adultos definidos pelo NCEP/ATP-III.

Em um estudo que envolveu 429 crianças classificadas como obesas, Weiss *et al.* (D)<sup>18</sup> analisaram indivíduos de 4 a 20 anos e encontraram o valor de 38,7% de SM no grupo definido como obesos moderados (IMC com escore Z de 2 a 2,5) e 49,7% no grupo definido como obesos graves (IMC com escore Z  $>$  2,5). Nesse estudo, foram utilizados critérios diferentes para definir a SM, dentre eles a obesidade, que foi avaliada por meio do IMC, em vez da CA utilizada em outros estudos. Os autores defendem o uso do IMC e dizem ser este menos sujeito a variações decorrentes da puberdade ou raça. Além disso, afirmam que o IMC tem forte correlação com adiposidade visceral e que ele se correlaciona melhor com a pressão arterial e com o perfil lipídico em comparação com a medida de CA (A).<sup>21</sup>

Alguns autores sugerem que os valores de corte para lipídios devem ser específicos por etnia, pois crianças afro-americanas apresentam valores de triglicerídios mais baixos e mais elevados de colesterol HDL, apresentando prevalência menor de síndrome metabólica em relação às crianças caucasianas (apesar de apresentarem taxas mais elevadas de obesidade abdominal, disglucemia e hipertensão).<sup>22</sup>

Em 2007, a IDF desenvolveu uma nova definição de SM para crianças (Quadro 2) (D),<sup>23</sup> na qual a população pediátrica foi dividida em grupos de acordo com a idade, pelo fato de haver diferenças de desenvolvimento entre crianças e adolescentes de 6 a 10 anos, de 10 a 16 anos e acima de 16 anos. Crianças menores de 6 anos foram excluídas pela falta de dados com relação a essa faixa etária.

A entidade sugere que a SM não deve ser diagnosticada em crianças com menos de 10 anos; no entanto, a redução de peso deve ser fortemente recomendada para aquelas com obesidade abdominal. Acima de 10 anos, a SM é diagnosticada pela presença de obesidade abdominal associada a dois ou mais critérios clínicos. Com exceção da medida de CA, os pontos de corte para os outros critérios, como pressão arterial, perfil lipídico e glicemia, foram estabelecidos me-

Quadro 1 Propostas de classificação de síndrome metabólica em crianças e adolescentes.

	Cook <i>et al.</i> <sup>10</sup>	De Ferranti <i>et al.</i> <sup>11</sup>	Weiss <i>et al.</i> <sup>18</sup>
<b>Três ou mais dos seguintes critérios</b>			
Adiposidade: CA ou IMC	CA $\geq$ p 90%	CA $>$ p 75%	IMC escore Z $\geq$ 2
Glicemia de jejum ou no teste oral de tolerância à glicose (TTGO) (mg/dl)	Glicemia de jejum $\geq$ 110	Glicemia de jejum $\geq$ 110	Glicemia no TOTG de 140 a 200
Pressão arterial	$\geq$ p 90%	$>$ p 90%	$>$ p 95%
Colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (mg/dl)	$\leq$ 40	$<$ 50 (meninas) e $<$ 45 (meninos)	$<$ p 5%
Triglicerídios (mg/dl)	$\geq$ 110	$\geq$ 100	$>$ p 95%

CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corporal; p: percentil.

Quadro 2 Definição de síndrome metabólica (SM) para crianças e adolescentes de acordo com a IDF.

	6 a 9 anos	10 a 16 anos	> 16 anos
Diagnóstico de SM	Não estabelecido	Sim (presença de obesidade abdominal em mais de dois critérios)	Sim (presença de obesidade abdominal em mais de dois critérios)
Obesidade abdominal (CA)	≥ percentil 90	≥ percentil 90	Mesmos critérios usados em adultos
Glicemia de jejum (mg/dℓ)	–	≥ 100	Mesmos critérios usados em adultos
Pressão arterial (mmHg)	–	Sistólica/diastólica ≥ 130 ou ≥ 85	Mesmos critérios usados em adultos
Colesterol HDL (mg/dℓ)	–	< 40	Mesmos critérios usados em adultos
Triglicerídios (mg/dℓ)	–	≥ 150	Mesmos critérios usados em adultos

diante valores fixos, sem considerar os índices de percentil para idade e sexo. Isso vai contra a tendência observada nas outras classificações, em que os valores em termos de percentis vêm sendo cada vez mais usados, haja vista as alterações corporais e metabólicas que existem entre as diferentes faixas etárias da adolescência.

Apesar de se mostrar mais adequado, um dos problemas do uso de percentis para idade e sexo, na avaliação dos critérios para SM, é o ajuste do valor de corte na transição para a fase adulta.<sup>24</sup> No adulto, os critérios não se baseiam em distribuição de percentis, mas sim em valores fixos. Assim, enquanto na criança é utilizado o ponto de corte de 90% para a CA, no adulto, o valor fixo (102 cm para homens e 88 cm para mulheres pelos critérios do NCEP/ATP-III) corresponderia a um percentil entre 75 e 90% para homens e 75% para mulheres. Dessa maneira, um indivíduo de 18 anos poderia ser classificado como tendo obesidade central na definição de adultos e como não tendo se fosse usada a classificação para crianças.

Em 2014, foi realizada uma análise de prevalência de SM com critérios sugeridos pelo estudo IDEFICS com 18.745 crianças com idade entre 2 e 10 anos. Foi encontrada prevalência de 5,5% – níveis maiores que os encontrados em estudos com critérios anteriormente propostos. Os critérios utilizados foram: CA ≥ percentil 90%, pressão arterial ≥ percentil 90%, triglicerídios ≥ percentil 90% ou colesterol HDL ≤ percentil 10% e HOMA IR ≥ percentil 90% ou glicemia de jejum ≥ percentil 90%.<sup>25</sup>

## Conclusão

Como conclusão, as crianças e os adolescentes estão sendo vítimas da epidemia de obesidade observada atualmente. Além do aumento do risco de síndrome metabólica persistente na idade adulta,<sup>20</sup> as complicações futuras dessa situação podem ser catastróficas caso não sejam instituídas medidas de intervenção preventiva. Para isso, é necessário identificar aqueles indivíduos com maior risco de desenvolver complicações decorrentes do excesso de peso. Nesse contexto, o termo SM, usado geralmente em adultos, pode ser aplicado às faixas etárias menores. Alguns modelos de classificação de SM em crianças já foram apresentados e observa-se considerável divergência entre eles. Assim, embora uma padronização de critérios para a classificação de SM em crianças e adolescentes seja necessária e ainda careça de estudos e discussões, os autores sugerem a aplicação dos critérios da IDF. São recomendadas revisões sobre o tema.<sup>26-34</sup>

## Diretriz

Aplicação dos critérios da IDF (Quadro 2) para o diagnóstico de SM na infância e adolescência para indivíduos de 10 a 16 anos de idade (D).

Quadro 3 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O aumento global da prevalência da obesidade em crianças e adolescentes resulta em maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia	<b>A</b>
Os critérios para definir a SM em crianças e adolescentes não são específicos para essa faixa etária	<b>D</b>
Na definição de síndrome metabólica para crianças e adolescentes pela IDF, nos indivíduos com mais de 16 anos, utilizam-se os mesmos critérios adotados para adultos	<b>D</b>
Não há normatização da medida da circunferência abdominal nessa faixa etária	<b>D</b>
O IMC teria correlação com a adiposidade visceral e se correlacionaria melhor com a pressão arterial e com o perfil lipídico do que a medida da circunferência abdominal	<b>A</b>
Não há normatização dos pontos de corte para pressão arterial, HDL-c e triglicerídios nesta faixa etária	<b>D</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

1. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58(5): 1241-55.
2. van Vliet M, Heymans MW, von Rosenstiel IA *et al.* Cardiometabolic risk variables in overweight and obese children: a worldwide comparison. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10: 106.
3. Damiani D *et al.* Metabolic syndrome in children and adolescents: doubts about terminology but not about cardiometabolic risks. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55: 576-82.

4. Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010; 8(1): 1-14.
5. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr*. 2008; 152(2): 160-4.
6. Alisi A, Cianfarani S, Manco M *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. *Ann Med*. 2012; 44(1): 29-40.
7. Pacifico L, Nobili V, Anania C *et al*. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(26): 3082-91.
8. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21(4): 529-35.
9. Körner A, Kratzsch J, Gausche R *et al*. Metabolic syndrome in children and adolescents-risk for sleep-disordered breathing and obstructive sleep-apnoea syndrome? *Arch Physiol Biochem*. 2008; 114(4): 237-43.
10. Cook S, Weitzman M, Auinger P *et al*. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from NHANES-III, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 821-7.
11. De Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig D *et al*. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation*. 2004; 110: 2494-7.
12. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA *et al*. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145: 445-51.
13. Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS *et al*. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study. *Int J Obes*. 2006; 30: 853-60.
14. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, department of non communicable disease surveillance. Geneva: WHO. 1999.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
16. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26: 575-81.
17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – A new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-62.
18. Weiss R, Dziura J, Burgert TS *et al*. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2362-74.
19. National High Blood Pressure Education Program Working Group no Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*. 1996; 98: 649-58.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
21. Daniels SR, Houry PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol*. 2000; 152: 1179-84.
22. Sumner AE. Ethnic differences in triglyceride levels and high-density lipoprotein lead to underdiagnosis of the metabolic syndrome in black children and adults. *J Pediatr*. 2009; 155(3): S7.e7-11.
23. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007; 369: 2059-61.
24. Goodman E. Pediatric metabolic syndrome: Smoke and mirrors or true magic? *J Pediatrics*. 2006; 148: 149-51.
25. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S *et al*. IDEFICS consortium. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(Suppl 2): S4-14.
26. Halpern A, Mancini MC, Magalhães ME *et al*. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr*. 2010; 2: 55.
27. Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents – Criteria for diagnosis. *Diabetol Metab Syndr*. 2009; 1(1): 20.
28. Pergher RN, de Melo ME, Halpern A *et al*. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(2): 101-8.
29. Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. *Pediatr Rev*. 2012; 33(10): 459-66.
30. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(5): 1241-55.
31. Biloft CA, Muir A. The metabolic syndrome in children and adolescents: a clinician's guide. *Adolesc Med State Art Rev*. 2009; 20(1): 109-20.
32. Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. *Pediatr Rev*. 2012; 33(10): 459-66.
33. Alterio A, Alisi A, Liccardo D *et al*. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. *Horm Res Paediatr*. 2014; 82(5): 283-9.
34. Weber DR, Leonard MB, Shults J *et al*. A comparison of fat and lean body mass index to BMI for the identification of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(9): 3208-16.

# Alvos no Controle Clínico e Metabólico de Crianças e Adolescentes com Diabetes Mellitus Tipo 1

## Introdução

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é a segunda doença crônica mais frequente da infância (menos prevalente apenas que a asma) e sua incidência vem aumentando nas últimas décadas, especialmente nas faixas etárias menores (B).<sup>1-3</sup>

O DM1 é responsável por 90% dos casos de diabetes na infância; no entanto, apenas 50% dos casos são diagnosticados antes dos 15 anos. Dados epidemiológicos publicados no “Atlas de Diabetes 2013”, da International Diabetes Federation (IDF), estimam uma prevalência de cerca de 500 mil crianças menores de 15 anos com diabetes tipo 1 no mundo. Dentre os países com maior número de casos novos por ano, figuram EUA (13 mil), Índia (10.900) e Brasil (5 mil).<sup>4-7</sup>

As características próprias dessa faixa etária levam a inúmeros questionamentos quanto aos parâmetros de tratamento, pois os objetivos devem incluir não apenas o bom controle da doença, mas um plano que possibilite crescimento e desenvolvimento adequados, evitando sequelas e proporcionando um ambiente emocional saudável para o amadurecimento do indivíduo (D).<sup>8,9</sup> Além disso, é necessário levar em consideração mudanças na sensibilidade à insulina conforme a evolução puberal e maior vulnerabilidade à hipoglicemia e, possivelmente, à hiperglicemia do cérebro em desenvolvimento.

Apesar da necessidade de normatização clara, crianças costumam ser excluídas de ensaios clínicos e, até o momento, várias questões relacionadas com o tratamento do DM1 nessa faixa etária carecem de evidências claras. Assim, a maioria das recomendações para tratamento em crianças deriva de dados de ensaios clínicos realizados em adultos ou de consensos de especialistas.<sup>9-13</sup>

Neste capítulo, serão abordados os alvos do controle clínico e metabólico do diabetes em crianças, enquanto questões terapêuticas serão abordadas em outro capítulo.

## Objetivos glicêmicos

O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou a importância do controle glicêmico em pacientes com DM1 e documentou a relação entre melhora no controle

glicêmico e redução no desenvolvimento de complicações microvasculares, tornando-se um marco que definiu mudanças nos objetivos de controle em adultos (A).<sup>14</sup>

No entanto, o DCCT não envolveu crianças, sendo o grupo mais jovem o de adolescentes entre 13 e 17 anos de idade. O tratamento intensivo demonstrou redução no desenvolvimento de complicações similar à dos adultos, mas os valores de hemoglobina glicada obtidos foram mais elevados que nos adultos, refletindo a dificuldade do controle metabólico nessa faixa etária. Além disso, houve aumento ainda maior da taxa de hipoglicemia que em adultos no grupo intensivo. Assim, a extrapolação dos dados do DCCT para crianças em idade pré-puberal depara-se com alguns obstáculos, principalmente o risco de hipoglicemia.<sup>15,16</sup>

Previamente, acreditava-se que crianças pequenas apresentariam risco de problemas cognitivos relacionados com hipoglicemia, mas tais dados não foram confirmados. Por outro lado, evidências recentes sugerem que tanto a hiper quanto a hipoglicemia alteram agudamente o funcionamento e a *performance* social, e que ambos podem, a longo prazo, afetar o desenvolvimento cerebral. (B)<sup>13-17</sup>

Somando-se a esses dados, trabalhos de seguimento do DCCT (como o EDIC) vêm mostrando a importância de um bom controle desde o diagnóstico para a prevenção de complicações precoces, visto que 5 a 7 anos de controle glicêmico ruim, mesmo durante a adolescência, resultam em risco aumentado de doença micro e macrovascular nos 6 a 7 anos subsequentes (B).<sup>18-21</sup>

Além disso, trabalhos recentes mostraram que o controle glicêmico no primeiro ano da doença em crianças, avaliado pela hemoglobina glicada (HbA1c) de 1 ano, é um bom preditor de controle a longo prazo, enfatizando a importância de se obter bom controle desde tal momento, mesmo em crianças pequenas.<sup>22,23</sup>

O Hvidoere Childhood Diabetes Study Group demonstrou que determinar objetivos de HbA1c mais baixos está relacionado com a obtenção destes.<sup>24</sup>

Comparando-se os resultados de hemoglobina glicada do Prospective Diabetes Follow-up Registry (Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation [DPV]) e do T1D Exchange Study em crianças < 6 anos, usando os objetivos do ISPAD e da ADA de HbA1c, respectivamente, as crianças no T1D Exchange

apresentaram HbA1c média de  $8,2 \pm 1,0$  ( $66 \pm 11$  mmol/l) comparada com  $7,4 \pm 0,9$  ( $57 \pm 10$  mmol/l) na coorte do DPV; 56% das crianças no DPV tinham HbA1c < 7,5%, enquanto somente 22% do T1D Exchange alcançaram essa meta.<sup>25</sup>

Assim, em 2014, a ADA mudou seu posicionamento referente à meta de hemoglobina glicada para menor que 7,5% em todas as faixas etárias, corroborando a recomendação anterior do ISPAD nas Guidelines de 2011 (Quadro 1) (D).<sup>10,26</sup>

### Importante

Meta de hemoglobina glicada (ISPAD e ADA): HbA1c < 7,5% em todas as faixas etárias pediátricas.

Podem ser definidos objetivos até menores (A1c < 7%), com base em uma avaliação de risco/benefício. O uso de novas modalidades terapêuticas – tais como análogos de insulina de curta e longa duração, sistemas de infusão contínua de insulina com suspensão por hipoglicemia e sensores de glicose – possibilita obter mais facilmente esses níveis sem incorrer em um maior risco de hipoglicemias.

É necessário ajustar os objetivos individualmente, levando-se em consideração o comprometimento da família, a capacidade de cuidado e a percepção de hipoglicemia. As metas podem ser aumentadas em crianças com hipoglicemias recorrentes ou assintomáticas.

De acordo com ambos os consensos, os objetivos de hemoglobina glicada para adolescentes deveriam obedecer às recomendações para adultos, com valores menores que 7%. No entanto, sabe-se que é nessa faixa etária que os pacientes mais se distanciam da meta. Pela extrema dificuldade em se obterem esses níveis, sem elevar demasiadamente a incidência de hipoglicemia, conforme já discutido, a ADA admite o valor de 7,5% como um objetivo mais realista nessa faixa etária (D).

Em um estudo-piloto em adolescentes com mau controle, observou-se que a supervisão da realização de testes e a aplicação de insulina (por enfermeira escolar), em associação à troca da insulina basal por glargina, foram capazes de melhorar o controle glicêmico, com redução da hemoglobina glicada em 1,6%, sugerindo uma possível estratégia de intervenção nesse grupo (B).<sup>25</sup>

O automonitoramento glicêmico é essencial para alcançar as metas de controle, com no mínimo três a quatro testes por dia, podendo ser usados até oito testes para ajustes específicos, tais como relação insulina-carboidrato e exercícios físicos. Além disso, é recomendada a dosagem de hemoglobina glicada quatro a seis vezes ao ano em crianças pequenas e pelo menos três vezes nos maiores.<sup>27</sup> Recomendam-se medidas pós-prandiais quando houver disparidade entre hemoglobina glicada e controle pré-prandial (D).<sup>28,29</sup>

## Hipoglicemia

Não existe uma definição clara de valor para hipoglicemia. Há certo consenso na literatura de que valores entre 60 e 70 mg/dl indicam um risco de hipoglicemia grave. Nesses níveis, já há alterações nos sistemas contrarregulatórios, e glicemias abaixo desse valor associam-se a sintomas de hipoglicemia e prejuízo da função cerebral (A).<sup>30</sup> Em crianças, pode-se observar deterioração aguda da função cerebral em valores inferiores a 60 mg/dl (A).<sup>31</sup> Recomendação da ADA sugere o nível de 70 mg/dl como definição para trabalhos de pesquisa e alvo glicêmico inferior no controle de crianças e adolescentes com diabetes (D).<sup>30</sup>

Não há evidência demonstrando qual a gravidade ou frequência de episódios hipoglicêmicos que estaria associada a sequelas. Estas parecem ser mais relacionadas com episódios graves (com convulsão) ou repetidos, principalmente em uma idade mais precoce. Pacientes com maior risco para comprometimento cognitivo são aqueles diagnosticados antes dos 6 anos de vida, que podem cursar com deficiências em testes de memória verbal e visuoespacial. Em um único estudo que precisa ser confirmado, a *performance* acadêmica encontra-se comprometida em pacientes pouco tempo depois do diagnóstico, com piora progressiva do desempenho, parecendo atingir um platô na adolescência (B).<sup>32</sup>

Alguns estudos iniciais em crianças relacionaram hipoglicemias graves com comprometimento neurocognitivo em funções visuoespaciais. No entanto, em adultos, não houve declínio cognitivo substancial em pacientes seguidos após o DCCT, apesar de uma taxa elevada de hipoglicemias, inclusive com convulsão (B).<sup>15,33</sup>

A realização de exercício físico no período da tarde foi associada à maior frequência de hipoglicemia na noite subsequente à sua realização do que em dias sedentários; indicando uma clara necessidade de ajuste na terapêutica após atividade física para minimizar esse risco (C).<sup>34</sup>

Crianças pequenas e seus cuidadores apresentam menor acurácia na percepção de hipoglicemia; portanto, é necessário encorajar medidas frequentes de glicemia, especialmente em momentos com flutuações previstas, tais como durante a noite, nos picos de ação de insulina, durante doenças e após exercício físico intenso (D).<sup>35,36</sup>

Outros fatores de risco para hipoglicemia, além da idade, são: história prévia de hipoglicemia grave, hipoglicemias despercebidas, doses mais altas de insulina, níveis menores de hemoglobina glicada, maior duração da doença e sexo masculino (B).<sup>31</sup>

Pacientes diabéticos, especialmente crianças, devem sempre dispor de uma fonte de carboidrato de absorção rápida para consumo imediato (A).<sup>37</sup>

A conduta diante de um paciente hipoglicêmico varia em função da gravidade do quadro. Hipoglicemias leves (caracterizadas por fome, tremor, nervosismo, ansiedade, sudorese,

**Quadro 1** Recomendações para o tratamento em todas as faixas etárias.

	Jejum ou pré-prandial (mg/dl)	Pós-prandial (mg/dl)	Dormir	Hemoglobina glicada (%)
ISPAD ideal	65 a 100	80 a 126	80 a 100	< 6,05
ISPAD ótimo	90 a 145	90 a 180	120 a 180	< 7,5%
ADA	90 a 130	–	90 a 150	< 7,5%

palidez, taquicardia, déficit de atenção e comprometimento cognitivo leve) ou assintomáticas podem ser tratadas com 15 g de carboidrato, preferencialmente glicose.<sup>32</sup> Se não estiverem disponíveis tabletes de glicose, é possível utilizar uma colher de sopa de açúcar ou mel, 150 mL de suco de laranja ou 150 mL de refrigerante comum. Nos casos moderados a graves com cefaleia, dor abdominal, agressividade, visão turva, confusão, tontura, dificuldade para falar ou midríase, deve-se oferecer imediatamente 30 g de carboidrato (açúcar ou glicose) por via oral (D).<sup>27</sup>

A quantidade de carboidrato necessária depende da idade e do tamanho da criança, do tipo de insulina utilizado, da última aplicação e se houve exercício físico vigoroso. Em geral, quando frutose é oferecida, são necessárias quantidades maiores do que quando são utilizados tabletes de glicose. Alimentos gordurosos, como leite e chocolates, causam absorção mais lenta do açúcar e devem ser evitados no tratamento inicial da hipoglicemia. Após o tratamento, é necessário reavaliar a glicemia em 10 a 15 min. Caso não haja melhora, todo processo deve ser repetido (D).<sup>27</sup>

Se o paciente estiver inconsciente ou apresentando convulsões, o tratamento extra-hospitalar de escolha é o glucagon, na dose de 0,5 mg por via subcutânea (SC), para menores de 5 anos, e 1 mg, para maiores de 5 anos, sendo possível repeti-lo em 10 min caso não haja resposta. O tratamento hospitalar consiste em infusão venosa de glicose 0,3 a 0,5 mg/kg, seguida por glicose intravenosa (IV) de manutenção (A).<sup>27,28,30,31</sup>

## Objetivos nutricionais

Não existem determinações das necessidades nutricionais específicas de crianças com diabetes tipo 1. As recomendações atualmente propostas derivam das necessidades de crianças e adolescentes em geral (D).<sup>32</sup> O ISPAD recomenda que todas as crianças e as suas famílias recebam orientação nutricional ao diagnóstico, em duas ocasiões subsequentes e pelo menos anualmente, seguindo os preceitos de alimentação saudável para todos (Quadro 2).<sup>38</sup> Não há estudos específicos para pacientes diabéticos, mas o foco do planejamento alimentar é alcançar os objetivos glicêmicos, evitando hipoglicemia. Há diversas recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) em relação à nutrição de pacientes diabéticos em geral (D).<sup>39</sup>

Não deve haver restrição de carboidratos em crianças com diabetes tipo 1, para evitar efeitos deletérios no crescimento. Em adultos, há evidências de que a quantidade de carboidrato ingerida em uma refeição é mais importante que a fonte ou o tipo de carboidrato na determinação da glicemia pós-prandial e, conseqüentemente, na dose de insulina necessária, havendo maior satisfação e melhor controle glicêmico com o uso de dieta por contagem de carboidratos e ajuste da dose de insulina por refeição.<sup>40</sup> Para crianças, ainda não há estudos semelhantes, mas a possibilidade de adequar o apetite à ingestão de carboidratos e à dose de insulina, tornando o tratamento mais flexível, pode reduzir os problemas com a irregularidade alimentar, comumente observada em pré-escolares. Estudos recentes mostram que a precisão da contagem de carboidratos efetuada pelos pais associa-se à redução dos níveis de hemoglobina glicada em crianças (B).<sup>41</sup>

Não há evidências de que um método de contagem de carboidratos (substituição por porções, gramas, índices ou carga

Quadro 2 Distribuição do valor energético total (VET).

Carboidrato: 50 a 55%
Sacarose: < 10% VET
Gorduras: 30 a 35%
< 10% saturada
< 10% poli-insaturada
> 10% monoinsaturada
Ômega 3: 0,15 g/dia
Proteína: 10 a 15%

glicêmica) seja superior aos demais. Em diabéticos adolescentes, o menor consumo de açúcar simples e a maior ingestão de fibras na dieta, além dos padrões regulares de alimentação, foram associados a melhor controle glicêmico (C).<sup>42</sup>

É necessário realizar a adequação do plano alimentar em função do crescimento e desenvolvimento acompanhados basicamente por peso e altura.<sup>38</sup> De modo semelhante, é preciso efetuar ajustes em função do índice de massa corporal (IMC), com restrição calórica, caso haja evolução para sobrepeso.<sup>43</sup>

Estudo recente avaliou a trajetória de IMC no primeiro ano após o diagnóstico de DM1 em crianças de 2 a 18 anos. Foi encontrado um ganho de IMC importante ao longo dos primeiros 3 meses de tratamento, refletindo provavelmente um retorno ao estado metabólico anterior ao catabolismo. Tal ganho ponderal foi especialmente marcante nas crianças menores de 5 anos. Sabendo-se que a obesidade em pacientes com DM1 está relacionada com o desenvolvimento de síndrome metabólica, esse risco deve ser monitorado, com intervenções precoces para evitá-lo.<sup>43</sup>

## Avaliação do crescimento e desenvolvimento

O acompanhamento do crescimento é parte essencial do exame físico pediátrico. Todas as crianças devem ser medidas e pesadas a cada consulta periódica, com os dados plotados nos gráficos de referência adotados nos serviços.<sup>44</sup> A velocidade de crescimento normal é um ótimo índice de saúde global; enquanto déficits de crescimento indicam mau controle ou doenças associadas, tais como hipotireoidismo ou doença celíaca, que devem ser rastreadas nessas situações (D).<sup>25</sup>

A avaliação do desenvolvimento puberal é importante, pois a evolução adequada também reflete o bom controle metabólico. Além disso, conforme a puberdade progride, há aumento fisiológico da resistência insulínica, indicando a necessidade de ajustes nas doses de insulina, além de maior vigilância devido à dificuldade esperada no controle.

## Screening de doenças autoimunes

O diabetes é frequentemente associado a outras doenças autoimunes, tais como doença autoimune tireoidiana, doença celíaca e deficiência de vitamina B12 por gastrite autoimune. A presença dessas doenças pode comprometer o crescimento e o desenvolvimento e piorar o controle glicêmico, por vezes sem sintomatologia clássica (daí a recomendação de rastreio rotineiro conforme detalharemos a seguir).

Outras doenças menos comuns, mas que também ocorrem com frequência aumentada nos pacientes portadores de DM1, devem ser lembradas (p. ex., doença de Addison, hepatite autoimune, dermatomiosite e miastenia *gravis*) e devem ser pesquisadas caso surja sintomatologia sugestiva.

As doenças tireoidianas autoimunes são as principais associadas ao DM1, em uma frequência que varia de 17 a 30%. A presença de anticorpos tireoidianos positivos é preditiva para disfunção tireoidiana, principalmente hipotireoidismo. O rastreio ao diagnóstico com dosagens dos anticorpos antiperoxidase e antitireoglobulina, seguidos por medidas a cada 1 a 2 anos de hormônio tireoestimulante (TSH), é uma recomendação razoável (E).

Doença celíaca pode afetar 1 a 6% dos indivíduos com diabetes e é, muitas vezes, assintomática ou pode apresentar sintomas como falência de crescimento, flatulência, hipoglicemias, constipação intestinal e dor abdominal. O *screening* é realizado utilizando-se medidas de antitransglutaminase IgA e a dosagem dos níveis de IgA total, visando excluir falso-negativos por deficiência seletiva de IgA. Uma biopsia intestinal é recomendada para confirmar o diagnóstico. Indivíduos com sorologias altamente positivas e que sejam sintomáticos podem prescindir da mesma. Em crianças pequenas ou com diagnósticos duvidosos, pode ser realizado teste genético (C). A confirmação do diagnóstico e a introdução de uma dieta isenta de glúten garantem normalização dos sintomas e melhora no controle glicêmico. As recomendações sugerem rastreio ao diagnóstico e posteriormente, caso surjam sintomas, ou a cada 3 a 5 anos, sem evidências claras para determinar qual a periodicidade ideal (E).<sup>10</sup>

## Objetivos lipídicos

Pesquisas como Bogalusa Heart Study (BHS), dentre outras, demonstraram que o processo de aterosclerose inicia-se na infância e a extensão da doença relaciona-se com o número e a gravidade dos fatores de risco cardiovascular encontrados.<sup>45</sup> Diabetes é um fator de risco isolado para o desenvolvimento de doença coronariana em adultos<sup>35</sup> e contribui também para aterosclerose precoce em crianças (A).<sup>46</sup>

O estudo SEARCH, que avaliou jovens com diabetes *mellitus* tipo 1, indicou alta frequência de dislipidemia nesses pacientes, com 3% dos pacientes apresentando LDL-c > 160 mg/dl, 15% > 130 mg/dl e 48% > 100 mg/dl. No entanto, somente 1% desses pacientes recebia terapêutica medicamentosa hipolipemiante, mostrando claramente um hiato entre as recomendações clínicas mais agressivas e sua aplicação clínica (A).<sup>47</sup>

As recomendações da Academia Americana de Pediatria (AAP) de 2007 para crianças sugerem *screening* seletivo em pacientes com risco, que consiste em história familiar de doença cardiovascular precoce ou de dislipidemia, ou a presença de fatores de risco como diabetes (tipo 1 ou 2), obesidade e hipertensão (D). Na mesma época, o United States Preventive Services Task Force (USPSTF) concluiu não haver evidências suficientes para a recomendação do *screening* universal (C).<sup>48</sup>

Recomendações mais recentes do Expert Panel Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents foram publicadas em 2011, endossando *screening* universal de crianças entre 9 e 11 anos e um segundo rastreio após os 17 anos. As dosagens de LDL antes

da puberdade mantêm um padrão estável na vida adulta. Já as dosagens realizadas durante a puberdade podem refletir níveis menores de LDL devido à influência hormonal.

Independentemente da falta de evidências em relação ao *screening* de dislipidemia na população pediátrica em geral, há consenso de que a população diabética deve ser rastreada, pois faz parte do grupo de pacientes com pelo menos um fator de risco cardiovascular, nos quais a avaliação deve ser feita a partir dos 2 anos. O posicionamento da ADA 2003 e 2005 indica *screening* para dislipidemia em crianças com diabetes tipo 1 a partir dos 2 anos de idade, repetindo-se a cada 5 anos se a avaliação inicial for normal. Para pacientes com diabetes tipo 2, a avaliação inicial deve ser feita com o diagnóstico e a cada 2 anos (D).<sup>48,50</sup>

Níveis limítrofes (LDL = 100 a 129 mg/dl) ou anormais (LDL > 130 mg/dl) devem ser checados novamente e, caso confirmados, recomenda-se tratamento nutricional inicial, reduzindo gorduras saturadas para < 7% das calorias diárias e limitando a ingestão de colesterol a < 200 mg/dia. Indica-se tratamento medicamentoso para níveis de LDL > 160 mg/dl ou que se mantêm > 130 mg/dl após intervenção nutricional e de mudança de estilo de vida ou associado a outros fatores de risco (D).<sup>48</sup>

A AACE recomenda farmacoterapia para crianças e adolescentes maiores de 8 anos que não respondem suficientemente a mudanças no estilo de vida, falhando em alcançar os seguintes critérios (B): LDL-c ≥ 190 mg/dl, ou LDL-c ≥ 160 mg/dl na presença de dois ou mais fatores de risco (diabetes, inclusive).

O posicionamento recente da American Heart Association (AHA) insere os pacientes diabéticos tipo 1 em um grupo de alto risco para desenvolver doença cardiovascular precoce (A), recomendando níveis de LDL colesterol inferiores a 100 mg/dl, associados a IMC < 90%, pressão arterial inferior a 90% do valor recomendado para idade e sexo e controle glicêmico com HbA1c menor que 7%. Caso esses objetivos não sejam alcançados, recomenda-se o uso de medicações hipolipemiantes (D).<sup>48</sup>

Ensaio clínico de curta duração demonstraram eficácia e segurança no uso de sinvastatina, lovastatina e pravastatina em crianças e adolescentes (A).<sup>50</sup> Os objetivos terapêuticos são LDL-c < 100 mg/dl e HDL-c > 35 mg/dl e triglicerídios < 150 mg/dl. Apesar das recomendações, até o momento, não existem evidências de desfecho cardiovascular a longo prazo para o tratamento farmacológico em jovens com diabetes tipo 1 e 2 (D).<sup>51,52</sup>

## Objetivos pressóricos

Considera-se hipertensão em crianças e adolescentes uma média de pressão sistólica ou diastólica maior que 95% para idade e sexo, em três medidas distintas, uma vez excluídas outras causas.<sup>53,54</sup> Hipertensão predispõe ao desenvolvimento de aterosclerose em crianças e adultos jovens, constituindo-se em um fator de risco cardiovascular bem estabelecido em adultos. Crianças e adolescentes hipertensos têm mais chance de serem hipertensos na vida adulta. Em crianças com hipertensão leve, detecta-se hipertrofia ventricular esquerda em 40 a 45% dos pacientes.

A hipertensão arterial é uma comorbidade comum do DM, podendo contribuir tanto para lesões micro quanto macrovasculares.<sup>55,56</sup>

Existem diversos ensaios clínicos randomizados demonstrando que o tratamento de hipertensão reduz o risco cardiovascular e a mortalidade. (A) Em crianças, as evidências são indiretas, indicando intervenção para redução de pressão arterial (PA) (Quadro 3).

O tratamento inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas e envolve intervenção alimentar, exercícios e controle de peso (B) (adulto).<sup>57</sup> Se não houver eficácia em 3 a 6 meses, será indicado tratamento farmacológico, sendo a classe de medicamentos de escolha a dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina. O uso dos IECA é efetivo e seguro em crianças, e estudos clínicos randomizados demonstraram as mesmas ações de redução de pressão e proteinúria encontradas em adultos (A), mas não existem estudos específicos relativos à DM (D).

Em 2004, o National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEP) revisou os objetivos pressóricos para cada grupo. Em pacientes com comorbidades como diabetes, os objetivos são PA menor que o percentil 90 para idade, sexo e altura.<sup>58</sup>

## Rastreo de complicações microvasculares

Raramente as complicações microvasculares surgem nos anos pré-puberis ou antes de 5 anos de doença; no entanto, o controle glicêmico estrito e o monitoramento adequado são essenciais na sua prevenção.

Recomenda-se realização de microalbuminúria e determinação do *clearance* de creatinina como referência inicial após 5 anos de doença ou conforme o controle glicêmico e a idade do paciente. Feito isso, o *screening* deve ser realizado anualmente, utilizando-se microalbuminúria ou relação albuminúria/creatinina. O tratamento com IECA deve ser instituído caso sejam detectadas duas de três amostras com microalbuminúria > 30 mg/dL, em associação à intensificação do controle glicêmico e de pressão arterial.

Da mesma maneira, apesar de raramente encontrado em crianças antes da puberdade, o *screening* para retinopatia deve ser realizado aos 10 anos de idade ou após 3 a 5 anos de

doença, com exame oftalmológico completo após dilatação (B). Depois da avaliação inicial, exames rotineiros podem ser realizados a cada 1 a 2 anos, dependendo da avaliação específica do oftalmologista (D).

A neuropatia também deve ser avaliada após 10 anos de idade ou 5 anos de doença, com exame detalhado dos pés, incluindo palpação de pulsos, teste de reflexos, detecção de áreas de pressão e calosidade, exame de propriocepção e sensibilidade com microfilamento.

A inspeção dos pés pode ser realizada a cada consulta como meio de educação sobre a necessidade de cuidados.

Quadro 4 Recomendações e conclusões.

Recomendações ou conclusões	Grau de recomendação
O bom controle glicêmico deve ser objetivo do tratamento em crianças e adolescentes, pois a gênese de complicações micro e macrovasculares tem início já nessa faixa etária	<b>A</b>
Os objetivos de hemoglobina glicada devem ser < 7,5%, mas com individualização	<b>D</b>
Eventos de hipoglicemia grave devem ser evitados, pois podem levar a prejuízo neuropsicomotor a longo prazo	<b>B</b>
Rastreo de complicações deve ter início na adolescência, após 10 anos de idade ou 5 anos de doença (o que ocorrer primeiro)	<b>B</b>
Tratamento adequado das comorbidades – dislipidemia, hipertensão para redução de risco cardiovascular deve ser realizado	<b>D</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Quadro 3 Percentis de pressão arterial conforme altura e sexo.

Altura (cm)	Meninos PAS p 90%	Meninos PAS p 95%	Meninos PAD p 90%	Meninos PAD p 95%	Meninas PAS p 90%	Meninas PAS p 95%	Meninas PAD p 90%	Meninas PAD p 95%
100	109	112	65	70	110	113	66	70
110	113	118	68	110	112	115	68	72
120	115	120	70	112	114	118	70	74
130	117	122	72	114	118	123	72	75
140	120	124	73	118	122	126	73	76
150	125	130	74	123	125	130	74	77
160	133	138	75	126	129	134	75	78
170	140	146	77	130	133	138	76	80
180	144	151	79	134	–	–	–	–
190	143	148	81	138	–	–	–	–

Pressão arterial medida em mmHg; PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica; p: percentil.

Fonte: www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp\_ped.pdf



## Referências bibliográficas

- Sperling MA. Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1997; 44(2): 269-84.
- DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006; 23: 857-66.
- Rennert OM, Francis GL. Update on the genetics and pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Ann.* 1999; 28(9): 570-5.
- Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G *et al.* Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract.* 2014; 103(2): 161-175.
- Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L *et al.* Diabetes in South and Central America: An update. *Diab Res Clin Pract.* 2014; 103(2): 238-243.
- Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH *et al.* *Diab Res Clin Pract.* 2014; 103(2): 206-217.
- Yisahak SE, Beagley J, Hambleton IR *et al.* Diabetes in North America and The Caribbean: An update. *Diab Res Clin Pract.* 2014; 103(2): 223-230.
- Kaufman FR. Diabetes in children and adolescents. Areas of controversy. *Med Clin North Am.* 1998; 82 (4): 721-38.
- Burt A. Type 1 diabetes in children – Touching the void in research of evidence. *Cochrane Collaboration*, 2004.
- American Diabetes Association. Children and adolescents. Sec. 11. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2015*. *Diabetes Care.* 2015; 38(Suppl. 1): S70-S75.
- Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P *et al.*; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37: 332-340.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009; 32: S62-S67.
- Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Ped Diab.* 2009; 10(Suppl. 12): 3-12.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
- Ryan CM, Atchison J, Puczynski S *et al.* Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1990; 117: 32-8.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1842-52.
- Martin DD, Davis EA, Jones TW. Acute effects of hyperglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus: the patient's perspective. *J Pediatr Endocrinol.* 2006; 19: 927-36.
- Sochett E, Daneman D. Early diabetes-related complications in children and adolescents with type 1 diabetes. Implications for screening and intervention. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28(4): 865-81.
- Holl RW, Lang GE, Grabert M *et al.* Diabetic retinopathy in pediatric patients with type 1 diabetes: effects of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr.* 1998; 132(5): 791-4.
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003; 290: 2159-67.
- Donaghue KC, Fung AT, Hing S *et al.* The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence. *Diabetes Care.* 1997; 20: 77-80.
- Shalitin S, Phillip M. Which factors predict glycemic control in children diagnosed with type 1 diabetes before 6,5 years of age? *Acta Diabetol.* 2011 Aug 25.
- Viswanathan V, Sneeringer MR, Miller A *et al.* The utility of hemoglobin A1c at diagnosis for prediction of future glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 92(1): 65-8.
- de BeaufortKarin CE, Lange K, Swift PG *et al.* Metabolic outcomes in young children with type 1 diabetes differ between treatment centers: the Hvidoere Study in Young Children. *Pediatr Diabetes.* 2009; 14: 422-428.
- Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN *et al.*, for the DPV Initiative and the T1D Exchange Clinic Network. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States/T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia.* 2014; 57: 1578-1585.
- Nambam B, Hirsch IB, Danne T *et al.* Lowering targets for hemoglobin A1c in children with type 1 diabetes: raising the bar. *Pediatric Diabetes.* 2015; 16: 16-21.
- Rewers M, Pihoker C, Donaghue K *et al.* Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2009; 10 (Suppl. 12): 71-81.
- American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28(1): 186-212.
- Nguyen TM, Mason KJ, Sanders CG *et al.* Targeting blood glucose management in school improves glycemic control in children with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2008; 153(4): 575-8.
- Workgroup on hypoglycemia, ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1245-49.
- Ryan CM, Becker DJ. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. Risk factors, cognitive function and management. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1999; 28(4): 1-18.
- Northam EA, Anderson PJ, Werther GA *et al.* Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care.* 1998; 21: 379-84.
- Bloomgarden ZT. Treatment issues in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25(1): 230-6.
- The Diabetes Research in Children Network Study Group. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2005 Oct; 147 (4): 528-34.
- Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(6): 1902-12.
- Nordefeldt S, Johansson C, Carlsson E *et al.* Prevention of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: A randomized controlled population study. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 240-5.
- Institute of Medicine. *Dietary reference intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids.* Washington, DC: National Academy Press; 2000.
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes.* 2009; 10 (Suppl. 12): 134-145.
- American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (position statement). *Diabetes Care.* 2003; 26(Suppl. 1): S51-61.
- Wolever TM, Hamad S, Chiasso JL *et al.* Day-today consistency in amount and source of carbohydrate associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr.* 1999; 18: 242-7.

41. Mehta SN, Quinn N, Volkening LK *et al.* Impact of carbohydrate counting on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 1014-6.
42. Overby N, Margeisdottir H, Brunborg C *et al.* The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia.* 2007; 50: 2044-51.
43. Pediatric Diabetes Consortium. Body mass index changes in the first year after type 1 diabetes diagnosis. *Youth J Pediatric.* 2015; 166: 1265-9.
44. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grunner-Strawn LM *et al.* CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics, n. 314. Hyattsville: National Center for Health Statistics; 2000.
45. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W *et al.* Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adult: the Bogalusa Heart Study. *N Eng J Med.* 1998; 338: 1650-6.
46. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M *et al.* Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe: EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care.* 1996; 19: 689-97.
47. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G *et al.* Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *J Pediatr.* 2006; 149: 314-9.
48. Kavey RE, Allada V, Daniels SR *et al.* Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Preventions Science. *Circulation.* 2006; 114: 2710-38.
49. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes (consensus statement). *Diabetes Care.* 2003; 26: 2194-7.
50. National Heart Lung and Blood Institute. Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Report of the Expert Panel. 2011 Dec. [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cvd\\_ped/index.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cvd_ped/index.htm). Acesso em: 26 de outubro de 2012.
51. de Jongh S, Ose L, Szamosi T *et al.* Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation.* 2002; 106: 2231-7.
52. Maahs DM, Wadwa RP, Bishop F *et al.* Dyslipidemia in youth with diabetes: to treat or not to treat? *J Pediatr.* 2008; 153: 458-65.
53. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D *et al.* Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2009; 10(Suppl. 12): 95-203.
54. Orchard TJ, Forrest KYZ, Kuller LH *et al.* Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1053-9.
55. Thompson M, Dana T, Bougatsos C *et al.* Screening for hypertension in children and adolescents to prevent cardiovascular disease. *Pediatrics.* 2013; 131: 490.
56. Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS *et al.* Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation.* 2013; 128: 217.
57. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2005; 85(VI).
58. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555.

# Diabetes Mellitus Gestacional | Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento Pós-Gestação

## Introdução

Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se iniciou durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de diabetes *mellitus* franco.<sup>1</sup> É o problema metabólico mais comum na gestação e tem prevalência entre 3 e 25% das gestações, dependendo do grupo étnico, da população e do critério diagnóstico utilizado.<sup>2-4</sup> Muitas vezes, representa o aparecimento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) durante a gravidez. A incidência de DMG está aumentando em paralelo com o aumento do DM2 e da obesidade feminina. Os fatores de risco para DMG são mostrados no Quadro 1.

## Rastreamento e diagnóstico

Até o momento, não há consenso sobre a indicação do rastreamento e sobre o método diagnóstico do DMG. A maioria das recomendações advém de consensos de especialistas (D).<sup>1,5-7</sup>

A Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda que sejam seguidos os critérios aceitos em 2013 pela OMS.<sup>1</sup>

Na primeira consulta pré-natal, deve ser solicitada glicemia de jejum. Caso o valor encontrado seja  $\geq 126$  mg/dL, é feito o diagnóstico de diabetes *mellitus* franco diagnosticado na

gravidez. Caso glicemia plasmática em jejum seja  $\geq 92$  mg/dL e  $< 126$  mg/dL, é feito o diagnóstico de DMG. Em ambos os casos, deve ser confirmado o resultado com uma segunda dosagem da glicemia de jejum. Caso a glicemia seja  $< 92$  mg/dL, a gestante deve ser reavaliada no segundo trimestre.

A investigação de DMG deve ser feita em todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes. Entre a 24ª e a 28ª semana de gestação, deve-se realizar TOTG com dieta sem restrição de carboidratos ou com, no mínimo, ingestão de 150 g de carboidratos nos 3 dias anteriores ao teste, com jejum de 8 h. Há diferentes métodos sendo atualmente utilizados para o diagnóstico do DMG (Quadro 2). Em 2010, a International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) decidiu que os critérios diagnósticos do DMG deveriam basear-se nos resultados do estudo Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO), uma pesquisa observacional que tinha como meta encontrar um ponto de corte que ligasse a hiperglicemia materna a eventos perinatais adversos.<sup>8</sup> Foram propostos, então, novos pontos de corte para o jejum, em 1 e 2 h, que são  $\geq 92$  mg/dL,  $\geq 180$  mg/dL e  $\geq 153$  mg/dL, respectivamente. De acordo com esses novos critérios, um valor anormal já leva ao diagnóstico de DMG (ver Quadro 2). Em 2013, a OMS endossou o uso desses pontos de corte para o diagnóstico de DMG, destacando que glicemia de jejum igual ou maior que 126 mg/dL ou após sobrecarga acima de 200 mg/dL seriam critérios diagnósticos para diabetes *mellitus* franco e não DMG.<sup>1</sup> A utilização do critério proposto pela IADPSG/OMS não é consenso mundial (Quadro 3). A SBD sugere a utilização dos novos critérios internacionais, pois são os únicos determinados por estudo que demonstrou associação entre os valores da glicemia materna e os desfechos perinatais (Quadro 3). As pacientes classificadas com DMG são as que apresentam glicemia de jejum de 92 a 125 mg/dL, 1 h  $\geq 180$  mg/dL ou 2 h de 153 a 199 mg/dL, sendo que um ponto alterado na curva já faz o diagnóstico de DMG.

**Quadro 1** Fatores de risco para diabetes gestacional.

Idade materna avançada
Sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual
Deposição central excessiva de gordura corporal
História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau
Crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual
Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia ou DMG
Síndrome de ovários policísticos
Baixa estatura (menos de 1,5 m) <sup>9</sup>

## Tratamento

Evidências sugerem que a intervenção em gestantes com DMG possa diminuir a ocorrência de eventos adversos na gravidez (B).<sup>14-16</sup>

**Quadro 2** Diagnóstico de DMG com TOTG com ingestão de 75 g de glicose.

	OMS/2013 <sup>1**</sup>	NIH/2012 <sup>7*</sup>	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups <sup>**</sup> (IADPSG, 2010 <sup>8</sup> ADA/2011 <sup>10</sup> SBD/2011)
Jejum	92 a 125 mg/dℓ	95 mg/dℓ	92 mg/dℓ
1 h	180 mg/dℓ	180 mg/dℓ	180 mg/dℓ
2 h	153 a 199 mg/dℓ	155 mg/dℓ	153 mg/dℓ

\*Dois valores alterados confirmam o diagnóstico.

\*\*Um valor alterado já confirma o diagnóstico.

OMS: Organização Mundial da Saúde; NIH: National Institute of Health/EUA; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; TOTG: teste de tolerância oral à glicose; ADA: American Diabetes Association.

**Quadro 3** Potenciais vantagens e desvantagens do uso do critério diagnóstico para DMG proposto pela International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) e aceito pela OMS 2013.

Prós	Contras
Único cujos valores são determinados pelo risco de complicações perinatais	Não há validação da eficácia da intervenção
Tem potencial de evitar epidemia de obesidade	Percentual significativo de macrosomia fetal não tem correlação com DMG
Capacidade de detectar precocemente o risco de macrosomia e hiperinsulinemia fetal	Aumento do número de indicação de parto cirúrgico
Custo-eficácia para prevenção de DM2 na mulher afetada e na redução de complicações perinatais <sup>11-13</sup>	Faltam estudos custo-eficácia nacionais Sobrecarga do sistema de saúde

O tratamento inicial do DMG consiste em orientação alimentar que possibilite ganho de peso adequado e controle metabólico (A).<sup>17</sup> O cálculo do valor calórico total da dieta pode ser feito de acordo com o índice de massa corporal (IMC)<sup>17</sup>, na frequência e intensidade de exercícios físicos, no padrão de crescimento fetal e visando ao ganho de peso adequado em torno de 300 a 400 g por semana, a partir do segundo trimestre de gravidez. O valor calórico total prescrito deve ter 40 a 45% de carboidratos, 15 a 20% de proteínas e 30 a 40% de gorduras (A).<sup>18</sup> É possível utilizar adoçantes artificiais (aspartame, sacarina, acesulfame-K e sucralose) com moderação (B).<sup>19</sup>

A prática de atividade física deve fazer parte do tratamento do DMG, respeitando-se as contraindicações obstétricas (B).<sup>20</sup>

Recomenda-se o monitoramento das glicemias capilares 4 a 7 vezes/dia pré e pós-prandiais, especialmente nas gestantes que usam insulina. Se após 2 semanas de dieta os

níveis glicêmicos permanecerem elevados (jejum  $\geq 95$  mg/dℓ e 1 h pós-prandial  $\geq 140$  mg/dℓ, ou 2 h pós-prandiais  $\geq 120$  mg/dℓ), deve-se iniciar tratamento farmacológico (B).<sup>18</sup> O critério de crescimento fetal para iniciar a insulino terapia é uma alternativa sugerida quando a medida da circunferência abdominal fetal for igual ou superior ao percentil 75 em uma ecografia realizada entre a 29<sup>a</sup> e a 33<sup>a</sup> semana de gestação (B).<sup>21</sup>

A dose inicial de insulina deve ser em torno de 0,5 U/kg, com ajustes individualizados para cada caso (B);<sup>22</sup> em geral, associam-se insulinas humanas de ações intermediária e rápida. Os análogos de insulina asparte e lispro têm vantagens sobre a insulina regular, promovendo melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandiais com menor ocorrência de hipoglicemias (B).<sup>23,24</sup> Em 2015, a agência reguladora norte-americana, Food and Drug Administration (FDA), e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) classificaram como categoria A o análogo de insulina detemir.<sup>25</sup> O uso de insulina glargina ainda não está oficialmente recomendado, apesar de muitos relatos (com um número pequeno de casos) evidenciarem a segurança dessa insulina na gravidez (C).<sup>26,27</sup> Não existem, até o momento, estudos conclusivos com uso dos análogos de insulina glulisina e degludeca durante a gestação.

Um número crescente de estudos não mostra efeitos deletérios do uso na gestação de metformina.<sup>28,29</sup> Com relação à glibenclamida, dados recentes mostraram que está associada a aumento no risco de hipoglicemia neonatal, maior ganho de peso materno, maior ganho de peso neonatal e macrosomia, sugerindo que deva ser utilizada com precauções.<sup>30,31</sup> Como os dois medicamentos ultrapassam a barreira placentária,<sup>32,33</sup> os estudos que avaliam crianças expostas a eles na gestação, a longo prazo, deveriam ser realizados para maior segurança na utilização destas medicações (B). Outros agentes orais são contraindicados.

## Parto

A conduta obstétrica de uso de corticosteroides para maturação pulmonar fetal não é contraindicada, mas eles devem ser administrados de modo concomitante ao monitoramento intensivo da glicemia e aos ajustes na dose da insulina. Caso o obstetra indique o uso de tocolítico de efeito adrenérgico a dose de insulina deve ser aumentada durante o período de administração do medicamento.<sup>22</sup>

As gestantes com ótimo controle metabólico e que não apresentam antecedentes obstétricos de morte perinatal, macrosomia ou complicações associadas (p. ex., hipertensão) podem aguardar a evolução espontânea para o parto até o termo.<sup>18,22</sup> Não se indica cesariana pelo DMG, sendo a via de parto uma decisão obstétrica.

No parto programado, é necessário que a gestante permaneça em jejum, devendo-se suspender a insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) e infundir uma solução de glicose a 5 ou 10% intravenosamente, com controle horário da glicemia capilar. Se necessário, administra-se infusão contínua de insulina regular intravenosa com baixas doses (uma a duas unidades/hora) ou insulina regular, lispro ou asparte subcutânea, conforme as glicemias capilares. Quando o parto for de início espontâneo e

já se tiver administrado a insulina diária, recomenda-se manutenção de um acesso venoso com infusão contínua de solução de glicose, além do monitoramento da glicemia capilar a cada hora. Durante o trabalho de parto, deve-se manter a glicemia em níveis entre 70 e 140 mg/dL.<sup>18</sup> É recomendada a presença de um neonatologista na sala de parto (D).

## Pós-parto

No primeiro dia após o parto, os níveis de glicemia devem ser observados e a insulina basal deve ser suspensa; orienta-se a manutenção de uma dieta saudável. A maioria das mulheres apresenta normalização das glicemias nos primeiros dias após o parto. É necessário estimular o aleitamento materno;<sup>34</sup> caso ocorra hiperglicemia durante esse período, a insulina é o tratamento indicado. Deve-se evitar a prescrição de dietas hipocalóricas durante o período de amamentação.

É recomendado reavaliar a tolerância à glicose a partir de 6 semanas após o parto com glicemia de jejum<sup>35</sup> ou com um teste oral com 75 g de glicose,<sup>36</sup> dependendo da gravidade do quadro metabólico apresentado na gravidez (B). Nas revisões ginecológicas anuais, é fundamental recomendar a manutenção do peso adequado, revisando as orientações sobre dieta e atividade física, e incluir a medida da glicemia de jejum.<sup>22</sup> Em torno de 15 a 50% das mulheres com DMG desenvolvem diabetes ou intolerância à glicose após a gestação.<sup>37</sup>

O aleitamento materno por períodos maiores que 3 meses está relacionado com a redução do risco de desenvolvimento de DM2 após a gestação.<sup>34,38</sup> Por outro lado, o uso de contraceptivos compostos apenas de progestógenos está relacionado com o risco aumentado de desenvolvimento de DM2 após o parto.<sup>39</sup> Mulheres com intolerância à glicose e histórico de DMG quando reduzem 7% do peso corporal, com prática de atividade física regular ou quando utilizam metformina, apresentam decréscimo de 53% da incidência de DM2.<sup>40,41</sup>

**Quadro 4** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Na primeira consulta pré-natal, deve ser solicitada glicemia de jejum em todas as gestantes. Caso $\geq 126$ mg/dL, confirmado em duas medidas, é feito diagnóstico de diabetes franco diagnosticado na gravidez, e essa gestante deve ser acompanhada como as com diabetes pré-gestacional	<b>B</b>
O diagnóstico de DMG deve ser investigado em todas as grávidas sem diabetes pré-gestacional pela realização, a partir da 24ª semana de gestação, de um TOTG com 75 g de glicose anidra VO	<b>A</b>
A quantidade de calorias ingeridas deve basear-se no IMC. O valor calórico total recomendado deve ser composto por: 40 a 45% de carboidratos, 15 a 20% de proteínas e 30 a 40% de lipídios	<b>B</b>

(continua)

**Quadro 4** Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A prática de atividade física promoverá sensação de bem-estar, menos ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhor controle glicêmico e menos problemas durante o parto. A atividade física é contraindicada em casos de hipertensão induzida pela gravidez, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, sangramento uterino persistente após o segundo trimestre e restrição de crescimento intrauterino	<b>A</b>
A recomendação de medicamentos antidiabéticos orais glibenclamida e metformina no diabetes gestacional tem sido utilizada em alguns países. Estudos recentes têm mostrado a segurança da metformina durante a gravidez; no entanto, ainda existem dúvidas dos efeitos a longo prazo para a mãe e o filho. A glibenclamida está associada a piores desfechos perinatais quando comparada a metformina e insulina	<b>B</b>
O uso de análogos de insulina de ação rápida, como a insulina aspart e lispro, é seguro durante a gravidez, propiciando melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandial e menor ocorrência de hipoglicemia. A insulina NPH humana é a primeira escolha entre as insulinas basais	<b>A</b>
O análogo de insulina de ação prolongada glargina tem se mostrado seguro para utilização no diabetes gestacional, mas os relatos são de um número pequeno de casos e não tornam possível a sua indicação generalizada	<b>C</b>
Em 2015, a agência reguladora norte-americana, Food and Drug Administration (FDA), e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) classificaram como categoria A o análogo de insulina detemir	<b>A</b>
O uso de metformina ou de glibenclamida deve ser indicado apenas nos casos em que não se alcançou controle adequado da glicemia com medidas não farmacológicas nos quais o uso de insulina não é viável. Glibenclamida pode estar relacionada com pior desfecho fetal	<b>B</b>
Deve-se realizar um TOTG com 75 g de glicose 6 semanas após o parto para avaliar o <i>status</i> glicêmico da paciente. Caso o teste esteja normal, é necessário realizar ao menos uma glicemia de jejum anualmente	<b>B</b>

(continua)

Quadro 4 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Mulheres com histórico de DMG, com o objetivo de evitar DM2, devem ser orientadas a reduzir peso corporal, manter atividade física regular e evitar uso de contraceptivos compostos apenas de progestógenos. O uso de metformina pode ser indicado para aquelas que apresentam intolerância à glicose	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 103(3):341-63.
- Lawrence JM *et al.* Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care.* 2008; 31(5):899-904.
- Trujillo J *et al.* Impact of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria for gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 108(2):288-95.
- Sacks DA *et al.* Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care.* 2012; 35(3):526-8.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Gestational diabetes mellitus. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2013 Aug. 11p. (ACOG Practice Bulletin, 137.)
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. NICE Guideline. NG3. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. February 2015. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference: Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. 2013 march. Disponível em: <https://prevention.nih.gov/cdp/conferences/2013/gdm/final-statement.aspx>.
- Metzger BE *et al.* International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010; 33(3): 676-82.
- Branchtein L *et al.* Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetologia.* 2000; 43(7):848-51.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care.* 2011; 34(Suppl 1): S11-61. doi: 10.2337/dc11-S011.
- Mission JF *et al.* Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(4):326.e1-9.
- Duran A *et al.* Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2014; 37(9):2442-50.
- Werner EF *et al.* Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care.* 2012; 35(3):529-35.
- Crowther CA *et al.* Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005; 352(24): 2477-86.
- Landon MB *et al.* A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 361(14): 1339-48.
- Hartling L *et al.* Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013; 159(2):123-9.
- Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines. Washington, DC: IOM; 2009.
- American Diabetes Association. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. 3rd ed. American Diabetes Association, Clinical Education Series. 2000.
- La Vecchia C. Low-calorie sweeteners and the risk of preterm delivery: results from two studies and a meta-analysis. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2013; 39(1):12-3.
- Colberg SR, Castorino K, Jovanovic L. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World J Diabetes.* 2013; 4(6): 256-62.
- Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care.* 2007; 30(Suppl 2):S200-5.
- Negrato CA *et al.* Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 2:27.
- Mecacci F *et al.* Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 111(1): 19-24.
- Di Cianni G *et al.* Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care.* 2007; 30(4):e11.
- Mathiesen ER *et al.* Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35(10):2012-7.
- Negrato CA *et al.* Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 89(1):46-51.
- Pollex E *et al.* Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(1):9-16.
- Rowan JA *et al.* Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(19):2003-15.
- Rowan JA *et al.* Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care.* 2011; 34(10):2279-84.

30. Balsells M *et al.* Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350:h102.
31. Jiang YF *et al.* Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(5): 2071-80.
32. Schwartz RA *et al.* Glyburide transport across the human placenta. *Obstet Gynecol*. 2015; 125(3):583-8.
33. Kovo M *et al.* Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 136(1):29-33.
34. Gunderson EP *et al.* Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort. *Diabetes Care*. 2011; 35(1):50-6.
35. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008; 336:714-7.
36. Metzger BE *et al.* Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30(Suppl 2):S251-60.
37. Feig DS *et al.* Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ*. 2008; 179(3):229-34.
38. Ziegler AG *et al.* Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2012; 61(12):3167-71.
39. Xiang AH *et al.* Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006; 29(3): 613-7.
40. Ratner RE *et al.* Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(12):4774-9.
41. Aroda VR *et al.* The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(4):1646-53.

# Disglicemias na Gestação | Recomendações para Preparo e Acompanhamento da Mulher com Diabetes durante a Gravidez

## Introdução

A disglicemia é, atualmente, a alteração metabólica mais comum na gestação, e o diabetes gestacional é a forma mais prevalente, cuja definição é uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se iniciou durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de diabetes *mellitus* franco.<sup>1,2</sup> A ocorrência de gestações em mulheres com diabetes pré-gestacional tem aumentado nas últimas décadas. Um estudo na população dos EUA revelou que, no início dos anos 2000, o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) estava presente em 7%, e o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em 4,7% das gestações complicadas pelo diabetes.<sup>3</sup>

É muito importante a diferenciação entre os tipos de diabetes, uma vez que causam impactos diversos sobre o curso da gravidez e o desenvolvimento fetal. O diabetes pré-gestacional pode resultar em complicações graves, pois seu efeito começa na fertilização e implantação, afetando de modo particular a organogênese. Esse fato faz aumentar o risco de aborto precoce, defeitos congênitos graves e retardo no crescimento fetal, sobretudo nos casos tratados de maneira inadequada.<sup>4</sup> Além das complicações no concepto, as manifestações maternas também são relevantes, em especial na presença prévia de complicações, tais como retino, neuro, nefro e vasculopatia.<sup>5</sup>

Mais recentemente, as recomendações da International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IASDPG) indicam solicitar a medida da glicemia de jejum na primeira consulta pré-natal, com o objetivo de detectar a presença de DM em uma fase precoce da gravidez. Caso a glicemia seja  $\geq 126$  mg/dl ou a hemoglobina glicada (HbA1c) seja  $\geq 6,5\%$ , é provável que se trate de um diabetes de qualquer tipo, já existente na fase pré-gestacional, mas não diagnosticado previamente. Esse rastreamento tem como objetivo evitar as complicações mais graves nessas mulheres.<sup>6</sup>

## Recomendações para pacientes com diabetes pré-gestacional

### Orientações pré-concepcionais

Da adolescência em diante, é necessário aconselhar as mulheres a evitar a gravidez não planejada (B). Deve-se informar às pacientes e às famílias o modo como o diabetes pode complicar a gravidez e como sua ocorrência pode agravar o diabetes (Quadro 1).<sup>7</sup>

É necessário oferecer cuidado pré-concepcional e aconselhamento às pacientes que planejam engravidar antes que elas descontinuem o método contraceptivo que vêm utilizando. Além disso, elas devem ser informadas de que um bom controle glicêmico antes da concepção e durante toda a gravidez reduz, mas não elimina, os riscos de aborto, malformação congênita, natimortalidade e morte neonatal (B).

Para mulheres que estejam planejando engravidar, é necessário disponibilizar, ainda, um programa de educação continuada que forneça melhor compreensão sobre o binômio diabetes-gravidez no que diz respeito a dieta, contagem de carboidratos, autoaplicação de insulina e automonitoramento de glicemia capilar; isso deve ser feito o mais precocemente possível. As pacientes devem ser avaliadas quanto à presença de nefropatia, neuropatia, retinopatia, doença cardiovascular, hipertensão, dislipidemia, depressão e disfunções tireoidianas; quando diagnosticadas quaisquer dessas doenças, tratá-las.<sup>8</sup>

### Controle glicêmico antes e durante a gravidez

Deve-se aconselhar as pacientes com diabetes preexistente, que estejam planejando engravidar, a manter os níveis de HbA1c o mais próximo possível dos valores normais, sem a ocorrência de hipoglicemias.<sup>9</sup> O nível ideal de HbA1c é  $< 6\%$ , se utilizado o método de cromatografia líquida de alta eficiência



**Quadro 1** Temas a serem abordados com pacientes diabéticas em período pré-gestacional e seus familiares.

O impacto do mau controle do diabetes sobre o curso da gravidez e sobre o risco materno e fetal
A importância da dieta, do controle do peso corporal e da prática regular de exercício físico (incluindo aconselhamento para perda de peso em pacientes com índice de massa corporal [IMC] > 25)
O aumento do risco do nascimento de um bebê macrossômico, o que aumentaria as chances de toco-traumatismos, tanto para a mãe quanto para o feto
A importância do controle glicêmico materno antes, durante e após o parto, e também a importância da amamentação precoce do recém-nascido, com o intuito de reduzir o risco de hipoglicemia neonatal
A possibilidade da ocorrência de internação do recém-nascido em unidade de terapia intensiva, por hipoglicemia ou imaturidade pulmonar, dentre outras situações
O risco aumentado que o recém-nascido tem de desenvolver obesidade e/ou diabetes no futuro
A necessidade de suplementação com ácido fólico até a 12ª semana de gestação para reduzir os riscos de ocorrência de malformação do tubo neural
Os riscos de hipoglicemia clínica ou até mesmo assintomática durante a gravidez e os efeitos das náuseas e do vômito no controle glicêmico durante a gravidez
A necessidade de se avaliar a existência de retinopatia e nefropatia antes, durante e após o término da gravidez, e o risco de piora dessas complicações

(HPLC), ou até 1% acima do valor máximo informado pelo laboratório de análises clínicas onde os testes são feitos. A dosagem de HbA1c deveria preferencialmente ser feita usando-se um método semelhante ao utilizado no Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/HPLC (B).<sup>9</sup> É necessário enfatizar para as pacientes que qualquer redução nos níveis de HbA1c visando ao alvo de 6% tende a diminuir o risco de malformações fetais e abortamentos.<sup>10</sup> A gravidez deve ocorrer quando o diabetes estiver bem controlado e, preferencialmente, com valores de HbA1c dentro da normalidade. Mulheres com HbA1c > 10% devem ser desencorajadas a engravidar até que seja alcançado melhor controle glicêmico.

A HbA1c deve ser medida na primeira consulta pré-natal; depois, mensalmente, até que valores < 6% sejam alcançados, quando então poderá ser avaliada a cada 2 ou 3 meses. É necessário motivar cada paciente a realizar glicemias capilares antes e 1 h após as refeições, ao se deitar e, esporadicamente, entre 2 e 4 h da manhã (C).<sup>11</sup> Esses testes devem ser feitos, de preferência, nos dedos das mãos, não utilizando locais alternativos, uma vez que eles podem não identificar mudanças rápidas dos níveis de glicemia, o que é característico da gravidez com diabetes (C).<sup>11</sup>

O controle glicêmico durante a gravidez é considerado ótimo quando os valores de glicemia pré-prandial ficam entre 65 e 95 mg/dℓ, com um pico 1 h pós-prandial até 140 mg/dℓ. Em mulheres com risco aumentado de hipoglicemia, esses alvos devem ser aumentados para um valor de glicemia de jejum de até 99 mg/dℓ e ao deitar-se, ou entre 2 e 4 h da madrugada de

80 até 120 mg/dℓ (D). Os índices de glicemia pós-prandial de 1 h após o início das refeições são os que melhor refletem os valores dos picos pós-prandiais avaliados pelo monitoramento contínuo de glicose (C).<sup>11</sup> O uso de monitoramento contínuo da glicose em tempo real pode estar indicado nos casos de gestantes com grande variabilidade glicêmica ou naquelas com risco de hipoglicemia sem aviso (D).<sup>12</sup>

## Terapia nutricional

As gestantes com diagnóstico de diabetes devem receber orientação dietética individualizada, necessária para alcançar as metas do tratamento. A dieta deve conter os nutrientes essenciais para o adequado desenvolvimento do concepto. A quantidade de calorias deve basear-se no índice de massa corporal (IMC), na frequência e na intensidade de exercícios físicos, no padrão de crescimento fetal e visando ao ganho de peso adequado (E).<sup>13</sup> Em mulheres com IMC pré-gestacional entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>, o ganho de peso esperado ao longo da gestação é de 11,5 a 16 kg. Já nas gestantes com IMC pré-gestacional ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, é considerado seguro ganho até o final da gravidez entre 5 e 9 kg (C).<sup>14</sup>

A distribuição recomendada do conteúdo calórico é:

- 40 a 45% de carboidratos
- 15 a 20% de proteínas (no mínimo, 1,1 g/kg/dia)
- 30 a 40% de gorduras.

A dieta também deve ser planejada e distribuída ao longo do dia, objetivando-se evitar episódios de hiperglicemia, hipoglicemia ou cetose. É preciso ter atenção especial quanto à adequação de doses de insulina e horários de sua administração e ao conteúdo dos nutrientes fornecidos em cada refeição. Em geral, deve-se fracionar a ingestão alimentar em três refeições grandes e três pequenas (C).<sup>15</sup> A ceia tem grande importância, em especial para as mulheres que fazem uso de insulina à noite, e deve conter 25 g de carboidratos complexos, além de proteínas ou lipídios, para evitar hipoglicemia durante a madrugada.

Mulheres que utilizam insulina podem ser orientadas a ajustar a dose prandial de insulina de ação rápida pelo cálculo do conteúdo de carboidrato de cada refeição. A relação insulina/carboidrato deve ser individualizada (D). Os adoçantes artificiais não nutritivos (p. ex., aspartame, sacarina, acessulfame-K e sucralose) podem ser utilizados com moderação (C).<sup>16</sup> O consumo de álcool está contraindicado durante a gestação (A).

## Suplementação de vitaminas e minerais

O uso de ácido fólico (600 µg a 5 mg/dia) desde o período pré-concepcional até a 12ª semana de gravidez é recomendado para reduzir o risco de nascimento de uma criança com defeito no fechamento do tubo neural (A).<sup>17</sup> A suplementação com outras vitaminas e sais minerais deverá ser realizada quando detectadas deficiências nutricionais (C).<sup>15</sup>

## Exercícios físicos

A prática regular de exercícios físicos causa sensação de bem-estar, diminuição do ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhora do controle glicêmico e diminuição de problemas

durante o trabalho de parto.<sup>18</sup> A atividade física reduz a resistência à insulina, facilitando a utilização periférica de glicose, com consequente melhora do controle glicêmico.

Atividade física de baixa intensidade deve ser encorajada para mulheres previamente sedentárias. Aquelas que já praticavam alguma atividade podem fazer exercícios de moderada intensidade durante a gravidez (E). Está contraindicada a prática de exercício físico durante a gravidez em caso de:<sup>19</sup>

- Doença hipertensiva induzida pela gravidez sem controle adequado
- Ruptura prematura de membranas
- Trabalho de parto prematuro
- Sangramento uterino persistente após o segundo trimestre
- Incompetência istmocervical
- Restrição de crescimento intrauterino
- Síndrome nefrótica
- Retinopatia pré-proliferativa grave e proliferativa
- Hipoglicemia sem aviso
- Neuropatia periférica avançada e disautonomia.

Pacientes que não tenham contraindicações para realizar exercícios devem fazê-los diariamente por pelo menos 30 min (B),<sup>19</sup> de preferência após as refeições. Deve-se monitorar a glicemia capilar antes e após os exercícios e manter boa hidratação. É preciso orientar a prática de exercícios que não tenham alto risco de quedas ou traumas abdominais e que não levem ao aumento da pressão arterial, contrações uterinas ou sofrimento fetal (B).<sup>19</sup>

## Tratamento medicamentoso | Insulinoterapia, segurança dos medicamentos usados no controle do diabetes e suas complicações antes e durante a gravidez

Atualmente, devido à segurança e à eficácia comprovadas do uso da insulina para o controle da glicemia, prevalece a orientação de descontinuação do uso de antidiabéticos orais, garantindo-se sua imediata substituição por insulina, de preferência antes da gravidez ou logo após seu diagnóstico (E). Até o momento, não existem estudos controlados que comprovem se é seguro o uso dos antidiabéticos orais em gestantes com DM2. A glibenclâmida atravessa minimamente a placenta<sup>20</sup> e a metformina o faz em quantidades significativas.<sup>21</sup> Portanto, é necessário ter cautela na indicação rotineira dessas medicações a mulheres com diabetes pré-gestacional.

Para obter controle glicêmico adequado em mulheres com DM1 e DM2, deve-se utilizar esquemas intensivos de insulinização, com múltiplas doses subcutâneas de insulina de ação intermediária, rápida ou ultrarrápida, ou mediante infusão subcutânea contínua. Em mulheres que usavam insulina antes da gravidez, costuma ser necessário reduzir a sua dose em 10 a 20%, durante o primeiro trimestre. Entre a 18ª e a 24ª semana de gestação, essa dose pode ser aumentada. No 3º trimestre, o aumento da produção de hormônios placentários

com ação antagonista à da insulina resulta em uma necessidade ainda maior de elevação da dose de insulina, chegando ao dobro ou triplo da dose usada pré-gravidez. Pacientes com DM2 geralmente precisam de uma dose inicial diária de 0,7 unidade/kg de peso. As doses devem ser frequentemente ajustadas conforme os resultados do automonitoramento da glicemia capilar.

Após o parto, as necessidades de insulina caem abruptamente e, muitas vezes, nos dias subsequentes, a dose deve ser ajustada para 30% da dose final na gestação ou para a dose pré-gravídica. Os análogos de insulina de ação ultrarrápida, como as insulinas asparte e lispro, são seguros durante a gestação e levam à melhora dos níveis de glicemia pós-prandial e à diminuição da ocorrência de hipoglicemias (B).<sup>22</sup> A insulina humana *neutral protamine Hagedorn* (NPH) é a primeira escolha como insulina basal (A). Recentemente, um estudo randomizado controlado comparativo não mostrou inferioridade do análogo de ação prolongada detemir em relação à insulina NPH em gestantes com DM1.<sup>23</sup> Em 2015, a agência reguladora norte-americana, Food and Drug Administration (FDA), e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) classificaram como categoria A o análogo de insulina detemir. Os estudos até o momento publicados com o uso do análogo de insulina glargina na gravidez não são randomizados e controlados.<sup>24,25</sup> Embora esses estudos tenham mostrado resultados promissores e sem complicações a curto prazo, a insulina glargina tem classificação C para uso na gestação. Não existem, até o momento, estudos conclusivos com uso dos análogos de insulina glulisina e degludeca durante a gestação. Quando disponível, a bomba de infusão contínua de insulina pode ser utilizada. A maioria dos estudos não mostrou superioridade do uso da bomba em relação ao tratamento intensivo em termos de doses usadas de insulina, controle glicêmico e ocorrência de eventos maternos e fetais adversos.<sup>26</sup> Isso leva à conclusão de que o fator mais importante para a obtenção de bons resultados em uma gravidez acompanhada de diabetes é o bom controle glicêmico. A indicação do uso de bomba de infusão contínua pode ser especificamente vantajosa nos casos de gestantes que experimentam episódios frequentes de hipoglicemia ao longo do dia e da noite.<sup>27</sup>

É necessário suspender o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) devido à sua associação a embriopatias e fetopatias, antes da gravidez ou tão logo esta seja confirmada, e substituí-los por agentes anti-hipertensivos seguros durante a gestação (A).<sup>28,29</sup> Os anti-hipertensivos a serem utilizados são a metildopa, os bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos de duração prolongada e os betabloqueadores com atividade beta-agonista parcial, como carvedilol, labetalol e pindolol. O uso de atenolol tem sido associado à restrição de crescimento fetal e, portanto, deve ser evitado (C).<sup>30,31</sup> Embora ainda não estejam totalmente estabelecidos os riscos do uso de estatinas, recomenda-se suspender sua administração antes ou tão logo a gravidez seja confirmada, em razão de seus potenciais efeitos teratogênicos (B).<sup>32,33</sup>

Como não está claro se o uso dos fibratos na gravidez é seguro, sua indicação deve ocorrer apenas nos casos mais graves de hipertrigliceridemia (quando há risco de evolução para pancreatite aguda) e que não respondam à dietoterapia (C).<sup>34</sup>

## Emergências e complicações do diabetes durante a gravidez

Deve-se alertar as pacientes em insulino-terapia sobre os riscos de hipoglicemia, em especial durante a noite e a madrugada, e estabelecer medidas de prevenção. Além disso, é preciso orientar seus parceiros e familiares sobre esses riscos e como prestar os primeiros socorros (B). A gestação promove um estado fisiológico de catabolismo acelerado, com aumento do risco de desenvolver cetonúria e cetonemia, mesmo com níveis glicêmicos normais ou pouco elevados.<sup>35</sup> Deve-se descartar a presença de cetoacidose diabética caso a paciente com DM1 apresente intercorrências infecciosas, desidratação e aumento da glicemia (D).<sup>7</sup>

O controle das funções renal e terapêutica das complicações retinianas deve ser feito antes, durante e após a gravidez nas pacientes com diabetes preexistente, visto que algumas complicações – tais como retinopatia, nefropatia clínica e insuficiência renal – podem se agravar com a gestação. O risco de piora da retinopatia proliferativa é extremamente elevado nas mulheres que não fizeram tratamento prévio com *laser*. A cardiopatia isquêmica, quando não tratada, está associada a altos índices de mortalidade. A presença de nefropatia diabética aumenta de maneira significativa os riscos de complicações perinatais, tais como pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino e prematuridade (B).<sup>7,36</sup>

## Cuidados na assistência pré-natal

Deve-se oferecer às pacientes diabéticas grávidas um programa de educação em diabetes fornecido por equipe multiprofissional. As consultas devem ser direcionadas para o cuidado do diabetes, além de toda a rotina pré-natal básica (A).<sup>37</sup>

A avaliação do controle glicêmico deve ser feita a cada 1 ou 2 semanas pelo médico assistente ou por um membro da equipe multiprofissional. Nas pacientes com diabetes pré-gestacional, entre a 24<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana de gravidez, é prioritário realizar uma ecocardiografia fetal para a avaliação das quatro câmaras cardíacas, objetivando a visualização de disfunção anatômica ou funcional do coração fetal (A).<sup>38</sup> Os objetivos da avaliação fetal são verificar a vitalidade no primeiro trimestre, a integridade estrutural no segundo trimestre e monitorar o crescimento e o bem-estar fetal no terceiro trimestre (Quadro 2).

Nas pacientes com controle glicêmico inadequado e nas hipertensas, os testes para avaliar o bem-estar fetal devem ser antecipados e realizados em intervalos menores de tempo, uma vez que o risco de morte fetal é proporcional ao grau de hiperglicemia materna e, mais frequente, em gestantes com complicações vasculares (B).

## Parto

### Trabalho de parto pré-termo

Não é contraindicado o uso de corticosteroides para maturação pulmonar fetal, assim como de tocolíticos, mas é necessário administrá-los de modo concomitante com monitoramento intensivo da glicemia e ajustes da dose da insulina (D).<sup>7</sup>

Quadro 2 Avaliação fetal na gravidez complicada por diabetes.

1º trimestre	US para avaliar idade gestacional/translucência nucal para avaliar possibilidade de malformações fetais
2º trimestre	US morfológica para avaliar malformações – 20 <sup>a</sup> a 24 <sup>a</sup> semana Doppler das artérias uterinas e artérias umbilicais – 26 <sup>a</sup> semana Ecocardiograma fetal – 24 <sup>a</sup> a 28 <sup>a</sup> semana (em casos de diabetes preexistente) US mensal a partir da 24 <sup>a</sup> semana para avaliar o crescimento fetal e polidrâmnio
3º trimestre	US mensal até o parto. Em caso de suspeita de restrição de crescimento ou feto grande para idade gestacional, realizar avaliação a cada 15 dias CTG basal a partir de 34 semanas (semanal) Doppler de artérias umbilicais se houver hipertensão arterial sistêmica, toxemia ou vasculopatia Contagem de movimentos fetais: orientar a partir de 28 semanas

US: ultrassonografia; CTG basal: cardiocardiografia basal.

## Momento e tipo de parto

O diabetes não é uma indicação absoluta de cesariana. Nas gestantes bem controladas, a indicação da via de parto é obstétrica. O uso de anestesia de bloqueio é permitido para alívio das dores do trabalho de parto. É necessário controlar os níveis de glicemia capilar a cada hora durante todo o trabalho de parto e em todo o período pós-anestésico. O parto eletivo pode ser realizado, por indução do trabalho de parto ou cesariana, se houver indicação materna ou fetal (D).<sup>7</sup>

## Controle glicêmico durante o parto

Deve-se controlar a glicemia capilar de hora em hora durante o parto para manter os níveis entre 70 e 140 mg/dL. Caso a glicemia não seja mantida nesses níveis, é preciso fazer uso intravenoso de glicose e/ou insulina em forma de infusão contínua intravenosa (D).<sup>7</sup> Usuárias de bomba de infusão contínua de insulina devem ter ajustada a programação da infusão do medicamento, dependendo do tipo de parto realizado.

## Cuidados iniciais com o recém-nascido

As pacientes devem ser aconselhadas a dar à luz em hospitais onde existam unidades de cuidados intensivos com atendimento 24 h. É preciso manter o recém-nascido com a mãe, a não ser que surja uma complicação clínica que necessite de internação em unidade de terapia intensiva (A).<sup>7</sup>

O recém-nascido deve ser amamentado o mais rápido possível após o parto (dentro de 30 min) e depois a cada 2 ou 3 h, até que a amamentação mantenha as concentrações de glicose sanguínea entre as mamadas em pelo menos 40 mg/dL. É preciso medir a concentração de glicose sanguínea a cada 2 a 4 h após o nascimento. Medidas adicionais, tais como alimentação por sonda ou injeção de glicose intravenosa, devem ser adotadas somente em caso de concentrações de glicose sanguínea < 40 mg/dL em duas

medidas consecutivas ou na presença de sinais clínicos sugestivos de hipoglicemia ou, ainda, se o recém-nascido não conseguir se alimentar de modo eficaz por via oral. Além disso, é necessário testar os níveis de glicose sanguínea em recém-nascido que apresente sinais clínicos de hipoglicemia (como hipotonia muscular, nível de consciência rebaixado e apneia) e iniciar tratamento com glicose intravenosa o mais precocemente possível (A).<sup>7</sup> É preciso fazer ecocardiograma no recém-nascido com sinais sugestivos de doença cardíaca congênita ou cardiomiopatia.

Exames confirmatórios devem ser realizados nos casos de presença de sinais clínicos sugestivos de policitemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia. É importante ter critérios bem-definidos para admissão em uma unidade de terapia intensiva neonatal, tais como hipoglicemia, sinais clínicos anormais que sugiram imaturidade pulmonar, descompensação cardíaca ou encefalopatia neonatal.

## Cuidado pós-natal com o diabetes

Deve-se reduzir a dose de insulina imediatamente após o parto em mulheres que a utilizavam no período pré-gestacional. Além disso, é preciso monitorar os níveis de glicemia de maneira rigorosa (para estabelecer a dose apropriada) e informar às pacientes acerca do risco aumentado de hipoglicemia no período pós-natal, especialmente se estiverem amamentando (D).

As pacientes com diabetes pré-gestacional devem ser encaminhadas para seus locais originais de tratamento, sendo necessário lembrá-las da importância da contracepção e dos cuidados pré-concepcionais que devem ter, caso estejam planejando engravidar no futuro.

## Aleitamento

O aleitamento ao seio deve ser incentivado, pois a amamentação exclusiva é a nutrição ideal para o bebê e promove proteção contra infecções em crianças (A).<sup>39</sup> O aleitamento materno

exclusivo durante mais de 6 meses se associou à redução do risco de desenvolvimento de doença celíaca e autoimunidade pancreática em filhos de mulheres com diabetes tipo 1 e menor incidência de obesidade desses conceptos (B).<sup>39-41</sup>

É possível considerar o retorno ou a continuação do uso de agentes antidiabéticos orais, como metformina e glibenclâmida, imediatamente após o parto em pacientes com DM2 preexistente que estiverem amamentando. Apenas 0,4% da dose de metformina ingerida pela mãe é detectada no leite materno, e a presença da medicação no leite independe do horário da tomada. Estudos com pequena casuística (no máximo, nove crianças) não detectaram a substância nos lactentes.<sup>42,43</sup> A glibenclâmida e a glipizida não foram detectadas no leite materno e não foi verificada hipoglicemia nos bebês, embora seja muito reduzido o número de casos estudados (Quadro 3).<sup>44</sup>

A quantidade média total de carboidrato secretado no leite materno é de 160 mg/dia.<sup>45</sup> Portanto, mulheres que utilizam insulina devem ingerir 15 g de carboidrato, preferencialmente junto com proteína, antes ou durante o aleitamento, a fim de evitar hipoglicemia (D). Durante o aleitamento noturno, deve ser feito o automonitoramento da glicemia, com o objetivo de evitar hipoglicemia (D). O consumo de álcool pela lactante deve ser evitado (D).

## Tratamento de comorbidades após o parto

### Terapia anti-hiperlipemiante

As estatinas e os fibratos não devem ser usados durante a amamentação, pois são excretados pelo leite materno e podem apresentar potenciais efeitos adversos para o bebê (recomendação dos fabricantes). Quando os níveis de triglicerídios estão acima de 1.000 mg/dℓ, mesmo com uma dieta adequada, e na presença de alto risco de pancreatite, deverão ser considerados a niacina, o óleo de peixe (sem adição de mercúrio) ou até mesmo a interrupção da amamentação (D).

**Quadro 3** Uso de medicações antidiabéticas em mulheres com diabetes durante a amamentação.

Substância	Presença no leite materno	Permissão para uso durante a lactação	Referência
Glibenclâmida	Não	Sim	44
Glicazida	Desconhecida	Não	Não publicada
Glipizida	Não	Sim	44
Glimepirida	Desconhecida	Não	Não publicada
Metformina	Menos que 1%	Sim	42 e 43
Acarbose	Menos que 2%	Não	FDA*
Pioglitazona	Estudos em animais mostram pequena quantidade	Não	FDA*
Sita, vilda, saxa e linagliptina	Sitagliptina é secretada pelo leite de ratas lactantes em uma razão leite: plasma de 4:1; não se sabe se a sitagliptina é excretada pelo leite humano. Vildagliptina não tem dados publicados	Não	FDA*
Exenatida e liraglutida	Não há estudos em humanos. Estudos em camundongos revelaram 2,5% da dose de exenatida no leite; 50% da dose de liraglutida do plasma são secretados pelo leite de ratas	Não	FDA*

\*Fonte: <http://www.fda.gov>

## Terapia anti-hipertensiva

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos canais de cálcio, baixas doses de diuréticos tiazídicos e metildopa durante a amamentação, mesmo sendo transferidos para o leite em quantidades pequenas, são seguros.<sup>30</sup> O uso de atenolol está associado à bradicardia e à hipotensão em bebês (C).<sup>31</sup> O propranolol e o metoprolol podem estar indicados, mas os bebês devem ser observados quanto a manifestações clínicas que sugiram um betabloqueio (C).<sup>30</sup>

## Contracepção

O aconselhamento contraceptivo é um método efetivo para evitar as consequências indesejáveis de uma gravidez não planejada. Não há um método contraceptivo que seja apropriado para todas as mulheres com diabetes; portanto, esse aconselhamento deve ser individualizado.<sup>46</sup>

Se um contraceptivo oral for a melhor escolha, uma pílula combinada com baixa dose (estrógeno + progestágeno) ou uma pílula sequencial com ≤ 35 µg de estrógeno e um progestágeno novo (levonorgestrel, desogestrel, gestodeno ou norgestimato) em baixas doses podem ser a melhor opção, mas o risco de alterações pró-aterogênicas no perfil lipídico deve ser considerado. Pílulas que contenham somente progestágenos são uma alternativa, mas existe a possibilidade de aumento dos níveis séricos de lipídios e outros efeitos adversos.

O uso de progestágeno injetável, de longa duração, não é recomendado para pacientes diabéticas.

Dispositivos intrauterinos (DIU) são seguros (B). Métodos de barreira, como diafragma com espermicida ou preservativo, apresentam alto grau de falha.

Controle de gravidez por tabela aumenta o risco de falha, uma vez que as mulheres diabéticas podem apresentar ciclos menstruais irregulares.

Quando a prole estiver completa, a esterilização permanente (quando permitida) das pacientes diabéticas ou de seus parceiros pode representar um meio conveniente para evitar uma gravidez não planejada, em comparação com outros métodos contraceptivos.<sup>47</sup>

## Considerações finais

Os medicamentos que podem ser usados por gestantes com diabetes são mostrados no Quadro 4, e os itens mais importantes focados neste consenso estão no Quadro 5. Ambos apresentam os devidos níveis de evidência das principais recomendações e conclusões.

**Quadro 4** Uso de medicamentos em mulheres com diabetes, durante a gravidez e a amamentação.

Substância	Uso durante a gravidez	Uso durante a lactação	Grau de recomendação
<b>Adoçantes artificiais</b>			
Aspartame, sacarina, acessulfame-K e sucralose	Com moderação	Com moderação	C

(continua)

**Quadro 4** Uso de medicamentos em mulheres com diabetes, durante a gravidez e a amamentação (continuação).

Substância	Uso durante a gravidez	Uso durante a lactação	Grau de recomendação
<b>Antidiabéticos orais</b>			
Glibenclamida	Falta consenso	Sim	B
Glicazida	Não	Não	B
Glipizida	Não	Sim	B
Glimepirida	Não	Não	B
Metformina	Falta consenso	Sim	B
Acarbose	Não	Não	C
Rosi e pioglitazona	Não	Não	C
Sita, vilda, lina e saxagliptina	Não	Não	C
Exenatida, liraglutida, lixisenatida	Não	Não	D
<b>Insulinas</b>			
NPH	Sim	Sim	A
Regular	Sim	Sim	A
Lispro	Sim	Sim	B
Asparte	Sim	Sim	B
Glargina	Não	Sim	C
Detemir	Sim	Sim	A
Glulisina	Não	Sim	D
Degludeca	Não	Sim	D
<b>Anti-hiperlipemiantes</b>			
Genfibrozila	Não	Não	A
Estatinas	Não	Não	A
<b>Anti-hipertensivos</b>			
Enalapril	Não	Com precaução	A
Captopril	Não	Não	A
Lisinopril	Não	Não	A
Metildopa	Sim	Sim	A
Losartana	Não	Com precaução	A
Candesartana	Não	Não	A
Hidroclorotiazida (baixas doses)	Sim	Sim	C
Inibidores dos canais de cálcio	Não	Sim	C
Betabloqueadores (labetalol, metoprolol, propranolol)	Sim	Sim	B
Atenolol	Não	Não	A
<b>Hormônios tireoidianos</b>			
Levotiroxina	Sim	Sim	A

(continua)

**Quadro 4** Uso de medicamentos em mulheres com diabetes, durante a gravidez e a amamentação (*continuação*).

Substância	Uso durante a gravidez	Uso durante a lactação	Grau de recomendação
<b>Antitireoidianos</b>			
Metimazol	Com precaução Evitar no primeiro trimestre	Sim	B
Propiltiouracila	Sim	Sim	B
Iodo radioativo	Não	Não	A
<b>Antidepressivos</b>			
Fluoxetina	Não	Não	B
Paroxetina	Com precaução	Sim	B
Tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina)	Com precaução	Sim	B
<b>Anti-inflamatórios</b>			
Nimesulida	Com precaução	Com precaução	B
Ácido mefenâmico, cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam	Com precaução	Sim	B
Paracetamol	Sim	Sim	B
<b>Antibióticos</b>			
Quinolonas (norfloxacino, moxifloxacino, ciprofloxacino)	Não	Não	C

**Quadro 5** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Pacientes diabéticas devem engravidar em condições metabólicas ideais (HbA1c < 6% ou até 1% acima do valor máximo informado pelo laboratório de análises clínicas)	B
Deve-se motivar pacientes a realizar glicemias capilares antes e 1 h após as refeições, ao deitar-se e, esporadicamente, entre 2 e 4 h da madrugada	C
A quantidade de calorias ingeridas deve basear-se no IMC. O valor calórico total recomendado deve ser composto por: 40 a 45% de carboidratos, 15 a 20% de proteínas (mínimo de 1,1 mg/kg/dia) e 30 a 40% de gordura	B

(continua)

**Quadro 5** Recomendações e conclusões (*continuação*).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O uso de ácido fólico antes da gravidez até o fechamento do tubo neural é recomendado para todas as mulheres, inclusive as diabéticas	A
A dosagem de TSH e anticorpo antitireoperoxidase deve ser realizada em mulheres com diabetes tipo 1, idealmente quando estiverem planejando a gestação ou na primeira consulta pré-natal	B
A prática de atividade física promoverá sensação de bem-estar, menos ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhor controle glicêmico e menos problemas durante o parto. A atividade física é contraindicada em casos de hipertensão não controlada induzida pela gravidez; ruptura prematura de membranas; parto prematuro; sangramento uterino persistente após o segundo trimestre; incontinência istmocervical; restrição de crescimento intrauterino; síndrome nefrótica; retinopatia pré-proliferativa e proliferativa; hipoglicemia sem sinais clínicos de aviso; neuropatia periférica avançada e disautonomia	B
A recomendação é descontinuar o uso de medicamentos antidiabéticos orais e substituí-los por insulina, antes da gravidez, ou imediatamente após seu diagnóstico	B
O uso de análogos de insulina de ação rápida, tais como insulina aspart e lispro, é seguro durante a gravidez, promove melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandial e menor ocorrência de hipoglicemia. A insulina NPH humana e o análogo de ação prolongada detemir são seguros e eficazes para uso durante a gestação	B
Deve-se descontinuar o uso de IECA, BRA e estatinas, em decorrência de sua associação a embriopatias e fetopatias, antes da gravidez ou assim que esta seja confirmada	A

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. 2013.
2. Negrato CA *et al.* Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 2: 27.
3. Albrecht SS *et al.* Diabetes trends among delivery hospitalizations in the US, 1994-2004. *Diabetes Care.* 2010; 33(4): 768-73.
4. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM.* 2001; 94(8): 435-44.

5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2000; 23: 84-91.
6. Metzger BE *et al*. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33(3): 676-82.
7. NICE guideline NG3, Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>. Acessado em 05/03/2015
8. Kitzmiller JL *et al*. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008; 31(5): 1060-79.
9. Mosca A *et al*. Reference intervals for hemoglobina A1 c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem*. 2006; 52(6): 1138-43.
10. Jovanovic L *et al*. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(5): 1113-7.
11. Manderson JG *et al*. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(2): 507-12.
12. Secher AL *et al*. Real-time continuous glucose monitoring as a tool to prevent severe hypoglycaemia in selected pregnant women with Type 1 diabetes – an observational study. *Diabet Med*. 2014; 31(3): 352-6.
13. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009; 21(6): 521-6.
14. IOM (Institute of Medicine) and NRC (National Research Council). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, DC: The National Academies Press. 2009.
15. Procter SB, Campbell CG. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Acad Nutr Diet*. 2014; 114(7): 1099-103.
16. Fitch C, Keim KS. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112(5): 739-58.
17. Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *J Biomed Sci*. 2014; 21: 77.
18. Kumareswaran K *et al*. Physical activity energy expenditure and glucose control in pregnant women with type 1 diabetes: is 30 minutes of daily exercise enough? *Diabetes Care*. 2013; 36(5): 1095-101.
19. ACOG Committee opinion. Number 267, Exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2002; 99(1): 171.
20. Schwartz RA *et al*. Glyburide transport across the human placenta. *Obstet Gynecol*. 2015; 125(3): 583-8.
21. Kovo M *et al*. Carrier-mediated transport of metformin across the human placenta determined by using the ex vivo perfusion of the placental cotyledon model. *Prenat Diagn*. 2008; 28(6): 544-8.
22. Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(10): 888-900.
23. Mathiesen ER *et al*. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(10): 2012-7.
24. Negrato CA *et al*. Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 89(1): 46-51.
25. Pollex E *et al*. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2011; 45(1): 9-16.
26. Ranasinghe PD *et al*. Comparative effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs and multiple daily injections in pregnant women with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015; 24(3): 237-49.
27. Simmons D *et al*. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care*. 2001; 24(12): 2078-82.
28. Cooper WO *et al*. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006; 354(23): 2443-51.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin N. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol. Abstract*. 2012; 119(2 Pt 1): 396-407.
30. Hale TW. Maternal medications during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol*. 2004; 47(3): 696-711.
31. Tabacova S *et al*. Atenolol developmental toxicity: animal-to-human comparisons. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003; 67(3): 181-92.
32. Bateman BT *et al*. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. 2015; 350: h1035.
33. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007; 29(11): 906-8.
34. Whitten AE, Lorenz RP, Smith JM. Hyperlipidemia-associated pancreatitis in pregnancy managed with fenofibrate. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(2 Pt 2): 517-9.
35. Felig P. Maternal and fetal fuel homeostasis in human pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1973; 26(9): 998-1005.
36. Young EC *et al*. Effects of pregnancy on the onset and progression of diabetic nephropathy and of diabetic nephropathy on pregnancy outcomes. *Diabetes Metab Syndr*. 2011; 5(3): 137-42.
37. Owens LA *et al*. Atlantic DIP: closing the loop: a change in clinical practice can improve outcomes for women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(8): 1669-71.
38. McNamara JM, Odibo AO. Sonographic evaluation and the pregnancy complicated by diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011; 11(1): 13-9.
39. World Health Organization Collaborative Study Team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: A pooled analysis. *Lancet*. 2000; 355(9202): 451-5.
40. Lund-Blix NA *et al*. Infant feeding in relation to islet autoimmunity and type 1 diabetes in genetically susceptible children: the MIDIA Study. *Diabetes Care*. 2015; 38(2): 257-63.
41. Marseglia L *et al*. Obesity and breastfeeding: The strength of association. *Women Birth*. 2015.
42. Hale TW *et al*. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia*. 2002; 45(11): 1509-14.
43. Briggs GG *et al*. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(6): 1437-41.
44. Feig DS *et al*. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care*. 2005; 28(8): 1851-5.
45. Reader D, Franz MJ. Lactation, diabetes, and nutrition recommendations. *Curr Diab Rep*. 2004; 4(5): 370-6.
46. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 3: CD003990.
47. Schwarz EB, Maselli J, Gonzales R. Contraceptive counseling of diabetic women of reproductive age. *Obstet Gynecol*. 2006; 107(5): 1070-4.

# Avaliação da Função Endotelial e Marcadores Laboratoriais de Estresse Oxidativo no Diabetes

## Introdução

O estresse oxidativo e a disfunção endotelial são considerados eventos precoces no desenvolvimento de complicações tanto micro quanto macrovasculares do diabetes, e poderiam ser julgados os denominadores comuns por meio dos quais a hiperglicemia, a hipertensão arterial e a dislipidemia atuam na patogênese de tais complicações.

Define-se estresse oxidativo como o estado de desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e as defesas antioxidantes, apresentando como consequências danos a proteínas, carboidratos, lipídios e ao DNA celular. Apresenta-se aumentado no diabetes, desde as fases iniciais, piorando com a evolução da doença. EROs são moléculas quimicamente instáveis e altamente reativas, produzidas constantemente nos organismos aeróbios.<sup>1</sup> Funcionam como mensageiros secundários na regulação da expressão de genes sensíveis ao sinal redox (p. ex., gene do fator nuclear kappa-beta [NFκB]) e na síntese de moléculas fisiologicamente ativas (p. ex., mediadores inflamatórios).

O aumento da glicose intracelular é determinante do dano tecidual causado pelo diabetes, e a participação do estresse oxidativo nesse processo é de grande importância. Acredita-se que possa participar como fator desencadeante ou perpetuador do dano celular.

A auto-oxidação da glicose também é capaz de produzir radicais livres. Postula-se que o ânion superóxido (O<sup>-</sup>) mitocondrial atue como um fator iniciador de uma cascata de eventos que resulta em maior produção de EROs e espécies reativas de nitrogênio (ERNs), mediante a ativação do NFκB com produção de citocinas inflamatórias, a ativação da proteoquinase C (PKC) e da fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo [NADPH] oxidase. A ativação da PKC regula uma série de funções vasculares, tais como permeabilidade vascular, contratilidade, proliferação celular, síntese de matriz extracelular e transdução de sinais para produção de citocinas. Paralelamente, os principais mediadores das complicações crônicas do diabetes (p. ex., hiperglicemia, estresse oxidativo e fatores inflamatórios) podem levar à desregulação de mecanismos epigenéticos, afetando a estrutura da cromatina e a expressão gênica. A persistência dessas alterações epigenéticas poderia ser responsável pelo mecanismo de memória metabólica.

O ânion superóxido é capaz de inativar o óxido nítrico (NO) derivado do endotélio. Como consequência, desenvolve-se a disfunção endotelial, considerada a alteração mais precocemente detectável nas doenças vasculares. Adicionalmente, no endotélio de pacientes diabéticos, a óxido nítrico sintase (NOS) pode desviar a produção de NO para produzir O em condições de deficiência de arginina ou tetraidropterina.<sup>1,2</sup> Quando ambos são produzidos, ocorre formação de peroxinitrito (NOO<sup>-</sup>), causador de dano a estruturas celulares.<sup>3</sup>

Sabe-se que o endotélio é um tecido dinâmico que apresenta ações críticas para a homeostase sistêmica.<sup>4</sup> Dentre as suas principais funções, é possível citar: manutenção da fluidez sanguínea, controle do tônus vascular por meio da secreção de substâncias vasoativas, regulação da proliferação das células musculares lisas vasculares (VSMC), participação na reação inflamatória local e hemostasia sanguínea.

As EROs são neutralizadas por um sistema antioxidante que inclui enzimas (superóxido dismutase, glutatona peroxidase, catalase) e sistemas não enzimáticos (glutation, vitaminas A, C e E). Quantitativamente, albumina e ácido úrico são os principais antioxidantes.

Atualmente, vários fatores plasmáticos ou urinários são considerados marcadores de disfunção endotelial, podendo ser utilizados na prática diária como preditores de doença cardiovascular. São citados na literatura: o fator de von Willebrand, o inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), a albuminúria, a endotelina 1, a proteína C reativa (PCR), a homocisteína e vários outros associados a coagulação, fibrinólise, inflamação e regulação do tônus vascular.<sup>4,5</sup> No entanto, estudos prospectivos são necessários para estabelecer a vantagem de utilizarmos também esses fatores na estratificação do risco cardiovascular em conjunto com os fatores clássicos já estabelecidos.<sup>6-8</sup>

## Marcadores do estresse oxidativo no diabetes

Um marcador de estresse oxidativo ideal deve ser capaz de fornecer indicação precoce da doença e/ou de sua progressão. Suas características devem ser: um produto estável, não suscetível



à indução por artefatos, oxidação ou perda durante o processamento, a análise e o armazenamento; acessível por meio do tecido-alvo ou de um material biológico derivado deste tecido; detectado em concentrações suficientes; específico da ERO a ser avaliada e não sofrer interferência de fatores confundidores derivados da dieta; avaliado de maneira invasiva; específico, sensível e reprodutível; de fácil detecção em estudos populacionais; e apresentar pouca variabilidade intraindividual.<sup>9</sup> Sabe-se que há evidência clínica e experimental do aumento do estresse oxidativo em ambos os tipos de diabetes, inclusive em suas fases precoces; há, no entanto, controvérsias sobre qual marcador de estresse oxidativo seria mais confiável e aplicável na prática clínica.<sup>10</sup>

## Nitrotirosina

A exposição a EROs em altas concentrações e/ou por tempo prolongado, principalmente ao peroxinitrito, leva à nitração de resíduos de tirosina (causando modificações oxidativas de proteínas e resultando em mudanças estruturais e funcionais) ou, frequentemente, à inibição de função enzimática ou maior degradação proteolítica.<sup>11</sup> Em estudo experimental, foi demonstrado que enzimas como Mn-superóxido dismutase ou *sarcoplasmic reticulum calcium ATPase type 2* (SERCA2), importantes no controle do tônus vascular, são nitradas em um ou mais locais de tirosina em estados patológicos, tais como aterosclerose, diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS) induzida por angiotensina-2, assim como no envelhecimento.<sup>12</sup>

A nitrotirosina, um produto da lesão dos peroxinitritos sobre as proteínas, já foi identificada em placas ateroscleróticas e é um marcador de estresse oxidativo. Níveis plasmáticos aumentados foram descritos no diabetes e no estado de hiperglicemia pós-prandial aguda.<sup>13</sup>

## Isoprostanos e outros marcadores da peroxidação lipídica

Os isoprostanos constituem uma série de compostos semelhantes às prostaglandinas formados *in vivo* por um mecanismo não enzimático envolvendo peroxidação do ácido araquidônico por EROs, independente da ciclo-oxigenase.<sup>14</sup> São produzidos fisiologicamente e podem ser mediadores na regulação do tônus vascular.

A primeira classe de isoprostanos descoberta foi a F2-isoprostano, assim denominada por conter um anel prostano análogo à prostaglandina F2 alfa (PGF2-alfa).<sup>15</sup>

A dosagem urinária de 8-epi-PGF2, um dos produtos do ácido araquidônico mais estáveis formado por oxidação não enzimática, foi associada a estresse oxidativo.<sup>16</sup>

Outros produtos derivados da peroxidação enzimática do ácido araquidônico incluem tromboxana B2 e seu metabólito 11-deidrotromboxano B2.

O malonildialdeído (MDA), os conjugados dienos e os hidroperóxidos lipídicos também são considerados marcadores de peroxidação lipídica. O MDA é um cetoaldeído produzido pela decomposição peroxidativa de lipídios insaturados que apresenta níveis plasmáticos aumentados no diabetes, e foi demonstrado em placas ateroscleróticas de pacientes diabéticos.<sup>17-19</sup>

## Capacidade antioxidante total do plasma

A medida plasmática direta de EROs é difícil, devido à alta reatividade dessas moléculas. Alguns estudos têm focado a medida da capacidade total antioxidante do plasma (*total antioxidant buffering capacity of plasma*), que reflete a resposta do sistema antioxidante à presença de EROs.

A atividade de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase e glutathione peroxidase foi menor em pacientes com diabetes em comparação com controles, mas não foi associada à presença de retinopatia.<sup>20</sup>

## Outros possíveis marcadores de estresse oxidativo

Outro possível marcador sérico de estresse oxidativo encontrado em níveis elevados no diabetes tipo 2 é a *glutathionyl hemoglobin*, resultado da incubação da hemoglobina e do glutathione reduzido com peróxido de hidrogênio.<sup>9</sup>

Outra candidata a marcador de estresse oxidativo foi a chamada “idade oxidativa”, avaliada por Phillips *et al.* e que demonstrou estar aumentada nos diabetes tipos 1 e 2. Tal índice foi calculado pela correção da área sob a curva da concentração respiratória de compostos orgânicos voláteis avaliados por cromatografia gasosa, pela idade cronológica.<sup>21</sup>

Outros compostos orgânicos avaliados *in vitro* como possíveis indicadores de estresse oxidativo são as substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS).<sup>22</sup>

A atividade da enzima paraoxonase do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) foi menor em pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) em comparação com controles, o que poderia predispor a maior oxidação do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c).<sup>23</sup>

## Marcadores de lesão oxidativa ao DNA

Níveis séricos maiores de 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) foram demonstrados em pacientes com diabetes tipo 2 em comparação aos controles e relacionados com a presença de retinopatia.<sup>24</sup>

## Métodos de avaliação da função endotelial em diabéticos

A disfunção endotelial aparece como um denominador comum na fisiopatologia das complicações crônicas no diabetes. Além disso, ainda é necessária uma definição precisa pelo fato de a célula endotelial apresentar múltiplas funções.<sup>25</sup> A integridade na produção de NO, que evidencia a vasodilatação dependente do endotélio, pode ser avaliada, sobretudo, por estímulos fisiológicos, tais como hiperemia reativa pós-oclusiva e hiperemia térmica e, ainda, por estímulos farmacológicos, como a resposta vasodilatadora após a administração transcutânea de acetilcolina. Por sua vez, a vasodilatação produzida pela administração de nitroprussiato de sódio (NPS) ou derivados (doador de NO) reflete a integridade estrutural do vaso; ou seja, a resposta independente do endotélio.<sup>26</sup>

O método *padrão-ouro* para a avaliação do fluxo sanguíneo *in vivo* é a mensuração por cateter intravascular do fluxo coronariano por angiografia e por Doppler, ambos invasivos e

dispendiosos, acarretando riscos para o paciente, tendo sido realizada apenas em poucos centros de pesquisa.<sup>25</sup> De modo geral, o custo, a subjetividade, a alta variabilidade e a ausência de validação têm reduzido a confiabilidade de outros métodos funcionais como a ultrassonografia, a pletismografia e a tomografia com emissão de pósitrons.

Em virtude da crescente relevância da predição do risco cardiovascular a longo prazo, vem aumentando o interesse nas técnicas não invasivas de avaliação da função endotelial.<sup>27</sup> Inúmeras técnicas podem ser utilizadas, dentre as quais a fluxometria por *laser-Doppler*, a tonometria da artéria periférica (Endo-PAT) e o *laser speckle* imagem de contraste (LSCI) destacam-se como técnicas não invasivas promissoras.

Atualmente, as sofisticadas técnicas de imagens para o estudo da função endotelial – tais como a tomografia com emissão de pósitrons em três dimensões, a ressonância magnética e a ecografia contrastada – apresentam como principal limitação à sua aplicabilidade os elevados custos envolvidos.<sup>28</sup>

## Pletismografia de oclusão venosa

Possibilita a mensuração das alterações do fluxo sanguíneo muscular do antebraço em resposta a manobras fisiológicas ou farmacológicas, representando uma avaliação funcional dos vasos de resistência (macro e microcirculação).<sup>29</sup> Além de constituir uma técnica, a princípio, não invasiva, as principais vantagens consistem no baixo custo da aparelhagem e na possibilidade de avaliação da função endotelial mediante a infusão intra-arterial (artéria radial) de acetilcolina ou metacolina.<sup>29</sup> A técnica foi concebida para utilização isolada, e a variabilidade dos resultados ao longo do tempo dificulta sua utilização em estudos clínicos com intervenção a longo prazo.

## Ultrassonografia de alta resolução | Vasodilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo

Esta técnica não invasiva, que pode ser correlacionada com a função coronariana, avalia a resposta da vasodilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial.<sup>30</sup> Utiliza-se a hiperemia reativa pós-oclusiva, que consiste na indução de isquemia no antebraço e na avaliação da resposta vasodilatadora pós-isquêmica pela medida do diâmetro da artéria braquial por meio de ultrassonografia. A isquemia é induzida com o uso de manguito de pressão arterial inflado pelo menos 30 mmHg acima da pressão sistólica do paciente, durante 3 a 5 min, e a resposta vasodilatadora máxima ocorre aproximadamente de 30 a 60 s após a rápida liberação da oclusão arterial. O aumento abrupto do fluxo sanguíneo induz aumento de *shear stress* (forças de cisalhamento), o que resulta em liberação de óxido nítrico. Ao contrário da pletismografia, essa técnica avalia essencialmente a função endotelial da macrocirculação. Além disso, caracteriza-se por ser muito dependente do operador e de execução laboriosa.

## Fluxometria laser-Doppler

Em relação à técnica de ultrassonografia, a fluxometria *laser-Doppler* tem como principais vantagens ser de utilização simples e possibilitar a obtenção de resultados imediatos, além

de ser razoavelmente independente do operador.<sup>31</sup> No entanto, a variabilidade inter e intraindivíduo fica em torno de 20 a 30%.<sup>31,32</sup> Além disso, indica-se a avaliação da função endotelial pela utilização simultânea de testes farmacológicos (acetilcolina) e fisiológicos (hiperemias térmica e pós-oclusiva). Na literatura, está descrita a redução da vasodilatação endotélio-dependente (acetilcolina) nos diabéticos tipo 1, quando comparados com controles.<sup>33,34</sup>

A avaliação da perfusão tecidual é feita mediante o aumento de fluxo sanguíneo cutâneo, resultante de manobras como hiperemia reativa e aquecimento local. Essa técnica, acoplada à iontoforese, oferece a vantagem de avaliar, de maneira não invasiva, estímulos farmacológicos no endotélio, por meio da administração transdérmica de pequenas quantidades de substâncias vasoativas, usadas em pequena corrente elétrica. O princípio que rege essa técnica tem como base a carga positiva ou negativa das moléculas da substância em solução, que, desse modo, migram através da pele, sob a influência de uma corrente monopolar aplicada.<sup>26</sup>

## Laser speckle imagem de contraste

O LSCI surge como uma técnica recente, de excelente reprodutibilidade,<sup>35</sup> útil para medir o fluxo sanguíneo nos tecidos em tempo real. Além disso, torna-se atraente, pois supera a fluxometria por *laser-Doppler*, visto que oferece resolução espacial e temporal excelentes, podendo ser facilmente combinada com outras modalidades de imagem.<sup>36</sup> Essa técnica consiste na iluminação do tecido examinado pela luz *laser*, que produz um padrão randômico de interferência – o padrão *speckle* na superfície do tecido. Devido ao alto custo desse aparelho, poucos centros na atualidade dispõem dessa tecnologia mundialmente.<sup>37</sup>

## EndoPAT™

O teste da tonometria arterial periférica (EndoPAT™) é uma técnica destinada à avaliação não invasiva da função endotelial, validada em diversos estudos e com ótima reprodutibilidade, além de já ter sido demonstrada correlação com a disfunção coronariana.<sup>38-41</sup> Esse método também possibilita a avaliação quantitativa da função endotelial, sendo definidos valores de normalidade com base no EndoScore, que são calculados automaticamente. Baseia-se na mensuração das alterações no tônus vascular, mediadas pelo endotélio, captadas por biossensores colocados nas polpas digitais. Essas alterações são produzidas com uso de uma resposta hiperêmica induzida por uma oclusão de 5 min da artéria braquial de um braço. A mensuração no braço contralateral é utilizada como controle simultâneo das alterações no tônus vascular não dependentes do endotélio.<sup>38</sup>

### Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O controle glicêmico da pressão arterial e da dislipidemia diminui o risco de evolução para as complicações crônicas vasculares do diabetes	<b>A</b>

(continua)

Quadro 1 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O estresse oxidativo e a disfunção endotelial são os elementos iniciais na patogênese das complicações crônicas vasculares do diabetes	<b>B</b>
Marcadores de estresse oxidativo têm sido identificados em pacientes diabéticos	<b>B</b>
Complicações maiores do diabetes têm sido associadas ao aumento do estresse oxidativo, incluindo retinopatia, nefropatia, neuropatia e doença arterosclerótica	<b>B</b>
A memória celular glicêmica e do estresse oxidativo contribui para que haja perpetuação dos mecanismos intracelulares responsáveis pela patogênese das complicações crônicas vasculares do diabetes	<b>C</b>
A fluxometria <i>laser-Doppler</i> cutânea é indicada para o diagnóstico de microangiopatia diabética e para a avaliação de efeitos microcirculatórios de intervenções terapêuticas	<b>B</b>
Há correlação estreita entre a função endotelial das circulações coronariana e periférica quando esta última é avaliada na artéria braquial por meio de ultrassonografia (vasodilatação mediada pelo fluxo)	<b>B</b>
A avaliação das variações de fluxo sanguíneo do antebraço por meio de pletismografia de oclusão venosa fornece dados referentes à função endotelial macro e microvascular	<b>B</b>
Um <i>cut-off</i> do EndoScore de 1,67 fornece sensibilidade de 82% e especificidade de 77% para diagnosticar disfunção endotelial coronariana	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Berry C, Brosnan MJ, Fennell J *et al.* Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001; 10: 247-55.
- Channon KM, Guzik TJ. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: Relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors. *J Physiol Pharmacol.* 2002; 53(4): 515-24.
- Ballinger SW, Patterson C, Yan CN *et al.* Hydrogen peroxide and peroxynitrite-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Circ Res.* 2000; 86: 960-6.
- Eliasson A, Cederholm J, Nilsson P, Gudbjornsdottir S for the Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. The gap between guidelines and reality: Type 2 diabetes in a national diabetes register 1996-2003. *Diabetic Medicine.* 2005; 22: 1420-6.
- Dawber TR, Meadors G, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease. The Framingham Study. *Am J Public Health.* 1951; 41: 279-86.
- Pearson TA. New tools for coronary risk assessment. What are their advantages and limitations. *Circulation.* 2002;105: 886-92.
- Wang TJ, Gona P, Larson MG *et al.* Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2631-9.
- Widlansky ME, Gokce N, Keaney Jr. JF *et al.* The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1149-60.
- Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW *et al.* Serum. Markers of Oxidative Stress and Severity of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 2000; 23: 234-40.
- Marra G, Cotroneo P, Pitocco D *et al.* Early increase of oxidative stress and reduced antioxidant defenses in patients with uncomplicated type 1 diabetes. A case for gender difference. *Diabetes Care.* 2002; 25: 370-5.
- Viappiani S, Schulz R. Detection of specific nitrotyrosine-modified proteins as a marker of oxidative stress in cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290: 2167-8.
- Xu S, Ying J, Jiang B *et al.* Detection of sequence-specific tyrosine nitration of manganese SOD and SERCA in cardiovascular disease and aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290: H2220-7.
- Moriel P, Abdalla DS. Nitrotyrosine bound to beta-VLDLapoproteins: A biomarker of peroxynitrite formation in experimental atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 232: 332-5.
- Morrow JD, Hill KE, Burk RF *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87: 9383-7.
- Milne GL, Yin H, Morrow JD. Human Biochemistry of the Isoprostane Pathway. *J Biol Chemistry.* 2008; 283: (23):15533-7.
- Roberts LJ, Morrow JD. The generation and actions of isoprostanes. *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1345: 121-35.
- Peerapatdit T, Likidilid A, Patchanans N *et al.* Antioxidant status and lipid peroxidation end products in patients of type 1 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89(Suppl 5): S141-6.
- Likidilid A, Patchanans N, Peerapatdit T *et al.* Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93(6): 682-93.
- Slatter DA, Bolton CH, Bailey AJ. The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus [Review]. *Diabetologia.* 2000; 43: 550-7.
- Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW *et al.* Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2000; 23: 234-40.
- Phillips M, Cataneo RN, Cheema T *et al.* Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta.* 2004; 344: 189-94.
- De Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM *et al.* Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic BiolMed.* 1999; 26: 202-26.
- Mackness B, Durrington PN, Boulton AJ *et al.* Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32: 259-64.
- Pan HZ, Zhang H, Chang D *et al.* The change of oxidative stress products in diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92: 548-51.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 168-75.
- Alam TA, Seifalian AM, Baker DA. Review of Methods Currently Used for Assessment of in vivo Endothelial Function. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2005; 29: 269-76.

27. Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK *et al.* Surrogate markers for cardiovascular disease: Functional markers. *Circulation*. 2004; 109(4): 31-46.
28. Struijker-Boudier HAJ, Rosei AE, Bruneval P *et al.* Evaluation of the microcirculation and hypertension and cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2007; 28 (23): 2834-40.
29. Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS *et al.* Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser Doppler instruments: Its strengths and weaknesses. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006; 34: 457-73.
30. Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK *et al.* Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4: 647-52.
31. Turner J, Belch JJ, Khan F. Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends Cardiovasc Med*. 2008; 18: 109-16.
32. Tibiriçá E, Matheus ASM, Nunes B *et al.* Repeatability of the evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser Doppler perfusion monitoring: Clinical and statistical implications. *Clinics*. 2011; 66: 1-6.
33. Gomes MB, Matheus AS, Tibiriçá E. Evaluation of microvascular endothelial function in patients with type 1 diabetes using laser-Doppler perfusion monitoring: Which method to choose? *Microvasc Res*. 2008; 76: 132-3.
34. Matheus ASM, Tibiriçá E, da Silva PB *et al.* Uric acid levels are associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28: 1188-93.
35. Roustit M, Millet C, Blaise S *et al.* Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microv Res*. 2010; 80: 505-11.
36. Boas DA, Dunn AK. Laser speckle contrast imaging in biomedical optics. *J Biomed Opt*. 2010; 15 (10): 11-7.
37. Millet C, Roustit M, Blaise S *et al.* Comparison between laser speckle contrast imaging and laser Doppler imaging to assess skin blood flow in humans. *Microvascular Research*. 2011; 82: 147-51.
38. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST *et al.* Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *JACC*. 2004; 44: 2137-41.
39. Kuvin JT, Mammen A, Mooney P *et al.* Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. *Vascular Medicine*. 2007; 12: 13-6.
40. Reisner Y, Lusky R, Shay-El Y *et al.* Reproducibility of endothelial function and arterial stiffness assessed using finger peripheral arterial tonometry. *EHJ*. 2007; 28 (Suppl.): 484.
41. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS *et al.* The assessment of endothelial function. *Circulation*. 2012; 126: 753-67.

# Transtornos Alimentares | Diagnóstico e Conduta

## Introdução

Transtornos alimentares caracterizam-se por graves distúrbios nos hábitos ou no comportamento alimentar, podendo estar associados a distúrbios da imagem corporal. São classificados nas doenças psiquiátricas (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – DSM-IV) e na CID 10 (Classificação Internacional de Doenças) como bulimia, anorexia e transtornos alimentares não especificados (TANEs). No DSM-V, lançado recentemente, o transtorno compulsivo alimentar (TCA) tornou-se reconhecido também como um distúrbio alimentar (Quadro 1) (D).<sup>1,2</sup>

A natureza crônica do diabetes poderia predispor ao desenvolvimento de distúrbios alimentares (Figura 1), especialmente na adolescência. A correlação entre transtornos alimentares e diabetes é provavelmente relacionada com a insatisfação com a imagem corporal e com o desejo de perder o peso que pode ser adquirido com o uso de insulina. Além disso, pensamentos obsessivos sobre comida e a crença de que diabetes deve ser enfrentado como um desafio diário para o seu autocontrole podem contribuir. Pessoas com diabetes têm a oportunidade única de manipular deliberadamente as dosagens de insulina para controlar o peso. Tal prática passou a ser conhecida com o nome de “diabulimia”, atualmente reconhecida pela comunidade científica.

A prevalência de portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) nas adolescentes e nas jovens adultas que apresentam transtornos é de aproximadamente 7 a 11% (B)<sup>3</sup> (A);<sup>4</sup> já nos portadores de tipo 2 (DM2), varia de 6,5 a 9%. A bulimia e os TANEs com variedade “compulsivo purgativa” são mais prevalentes nos diabéticos tipo 1 e TCA nos diabéticos tipo 2 (em torno de 59,4%) (A)<sup>4</sup> (C)<sup>5</sup> (A).<sup>6</sup>

Em pesquisa recente realizada em um centro de tratamento de transtornos alimentares com uma amostra de 2.342 pacientes pareados com população em geral (N = 9.638), verificou-se que antes de entrar para o tratamento de transtornos alimentares, o risco de diabetes tipo 2 foi substancialmente aumentado em pacientes comparados com os controles. No final do período de estudo, a prevalência de diabetes tipo 2 foi de 5,2% entre os pacientes, 1,7% entre os controles e, em pacientes do sexo masculino, foi significativamente maior em comparação com as mulheres. Daqueles tratados para o TCA, a cada três havia um caso de diabetes tipo 2 até o final do período de estudo (A).<sup>7</sup> Estudos atuais demonstraram que adolescentes portadores de DM1 do

sexo feminino e masculino apresentam mais sintomas de bulimia e comportamentos bulímicos quando comparados aos não diabéticos. Índice de massa corporal (IMC) mais elevado e pior controle glicêmico têm sido apontados também como fatores significativos na ocorrência de transtornos alimentares.<sup>8</sup>

Comorbidades psiquiátricas – tais como depressão, ansiedade e distúrbios de personalidade – podem ocorrer, agravando o quadro clínico, sobretudo quando presente no paciente diabético (C).<sup>9</sup>

As consequências dos transtornos alimentares são graves, podendo levar inclusive ao óbito e, no caso dos portadores de diabetes, podem ser a causa do mau controle e do surgimento mais precoce de complicações crônicas (A).<sup>8</sup>

O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) mostrou evidências de que tende a ser mais difícil obter o controle metabólico nos adolescentes diabéticos. Fatores relativos à própria puberdade, familiares e psicossociais estão envolvidos (A).<sup>10</sup> Na presença de transtornos alimentares, são observados níveis mais altos de hemoglobina glicada (HbA1c), atraso de crescimento físico e puberal, cetoacidoses recorrentes, hipoglicemias graves e a instalação de complicações crônicas microvasculares mais precoces (A).<sup>10,11</sup> A duração da omissão de insulina tem sido demonstrada em estudos, de modo significativo, como o fator que mais se associa ao aparecimento de retinopatia e nefropatia diabética em jovens portadoras de DM1 (A).<sup>12</sup>

## Anorexia e diabetes mellitus

Anorexia (AN) é representada por uma distorção da imagem corporal, em que ocorre medo mórbido de engordar e, na maioria das vezes, restrição e/ou seleção de alimentos. Modificações no comportamento alimentar, como a realização constante de diferentes tipos de dieta com o objetivo de perda de peso, também podem ser fatores predisponentes de anorexia.

No quadro clínico, ocorre perda de peso importante, geralmente maior que 15% do peso ideal, caracterizando-se por um índice de massa corporal (IMC) menor ou igual a 17,5 kg/m<sup>2</sup>, acompanhado de distúrbio de imagem corporal. No sexo feminino, de acordo com os parâmetros atuais do DSM-V, devem ser investigados ciclos menstruais irregulares (não sendo necessária a presença de amenorreia de pelo menos 3 meses); no sexo masculino, pode estar presente diminuição da libido (A).<sup>2</sup> A anorexia é classificada como restritiva ou purgativa (ver Quadro 1).

Quadro 1 Classificação das doenças pela Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), novos critérios.

#### Critérios diagnósticos para anorexia nervosa

- Restrição da ingestão calórica com relação às necessidades, levando a um peso corporal significativamente baixo no contexto de idade, gênero, trajetória do desenvolvimento e saúde física. Peso significativamente baixo é definido como inferior ao peso mínimo normal ou, no caso de crianças e adolescentes, menor que o minimamente esperado
- Medo intenso de ganhar peso ou engordar ou presença de comportamentos persistentes que interferem no ganho de peso, mesmo estando com o peso significativamente baixo
- Perturbação no modo como o próprio peso ou a forma corporal são vivenciados, influência indevida do peso ou da forma do corpo sobre a autoavaliação, ou ausência persistente de reconhecimento da gravidade do baixo peso corporal atual

#### Para notificação, de acordo com a CID-10:

**F 50.01 Tipo restritivo:** durante os últimos 3 meses de anorexia nervosa, o indivíduo não se envolveu regularmente em um comportamento de comer compulsivamente ou de purgação (*i. e.*, autoindução de vômito ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas). Esse subtipo descreve apresentações nas quais a perda de peso seja conseguida essencialmente por meio de dieta, jejum e/ou exercício excessivo.

**F 50.02 Tipo de compulsão alimentar purgativa:** durante os últimos 3 meses de anorexia nervosa, o indivíduo envolveu-se em episódios de compulsão alimentar purgativa (*i. e.*, autoindução de vômito ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas)

#### Critérios diagnósticos para bulimia nervosa

- Episódios recorrentes de compulsão. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado pelos seguintes aspectos:
  - Ingestão em um determinado período de tempo (p. ex., a cada 2 h) de uma quantidade de alimentos definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria durante um período similar e sob circunstâncias similares
  - Sentimento de falta de controle sobre o comportamento alimentar durante o episódio (p. ex., incapacidade de parar de comer ou de controlar o que ou quanto está comendo)
- Comportamentos compensatórios inadequados e recorrentes, a fim de evitar aumento de peso, tais como autoindução de vômito, uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas ou outros medicamentos, jejuns ou exercícios excessivos
- A compulsão alimentar e os comportamentos compensatórios inapropriados ocorrem, em média, pelo menos 1 (uma) vez por semana, durante 3 meses
- A autoavaliação é indevidamente influenciada pela forma e pelo peso do corpo
- O distúrbio não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa

Especificar a gravidade: leve (média de 1 a 3 episódios de comportamentos inapropriados por semana); moderada (média de 4 a 7 episódios de comportamentos inapropriados por semana); grave (média de 8 a 13 episódios de comportamentos inapropriados por semana); extrema (média de 14 ou mais episódios de comportamentos inapropriados por semana).

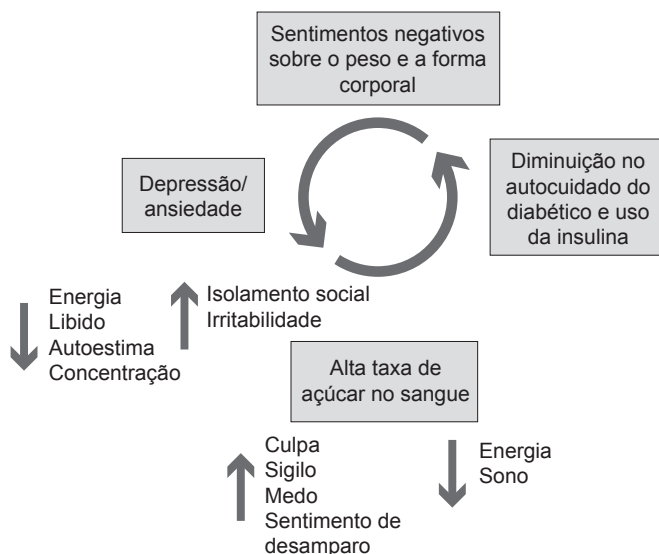


Figura 1 Diabetes tipo 1 e transtornos alimentares (Ann Goebel-Fabbri; PhD).

No paciente com DM1 com anorexia, a alimentação irregular ou períodos de jejum podem levar a quadros frequentes e graves de hipoglicemia. A prática exagerada de exercícios físicos também pode causar episódios hipoglicêmicos, nos quais deve ser observada a duração da atividade, visto que a hipoglicemia pode ser tardia (4 a 5 h após). Quando a anorexia é do tipo “purgativo”, são realizadas formas de compensação, tais como vômito, uso de laxantes e diuréticos e, mais frequentemente, manipulação da dose de insulina, como diminuição ou omissão da dose, podendo causar cetoacidose diabética (B)<sup>13</sup> (C).<sup>14,15</sup> Quando os níveis de glicemia estão elevados de maneira crônica, também podem ocorrer períodos de amenorreia ou de alteração da menstruação, bem como retardo no desenvolvimento e dos caracteres sexuais secundários (atraso puberal).

## Bulimia e diabetes mellitus

A bulimia nervosa (BN) é o transtorno alimentar mais frequente em pacientes diabéticos com DM1, podendo ocorrer em cerca de 30% das jovens portadoras da doença (1% em diabéticas na faixa etária de 9 aos 13 anos, 14% dos 12 aos 18 anos e 34% nas jovens de 16 aos 22 anos) (B)<sup>3,4</sup> (C)<sup>12</sup> (B).<sup>13</sup> Na bulimia ocorre uma tentativa de compensação após a ingestão alimentar, sendo dividida em dois tipos: purgativa e não purgativa. A purgativa caracteriza-se nos portadores de DM1 pela alteração deliberada da dose de insulina, diminuindo a dose ou deixando de usá-la visando à perda de peso. Pode ocorrer também a prática de vômitos, uso de laxantes, enemas e/ou diuréticos.<sup>1,2,15</sup>

A omissão de insulina está incluída como “uso impróprio de medicamentos para a perda de peso” no DSM-IV para os critérios de bulimia e TANE (A).<sup>1</sup> A forma não purgativa caracteriza-se pela prática de atividade física excessiva, objetivando também conseguir perder peso.

No DSM-V (A)<sup>2</sup> houve uma pequena mudança, aparecendo com a seguinte descrição: “indivíduos com anorexia nervosa podem fazer uso abusivo de medicamentos como, por exemplo,

pela manipulação de dosagem, a fim de conseguir perda de peso ou evitar aumento de peso. Indivíduos com diabetes *mellitus* podem omitir ou reduzir as doses de insulina, a fim de minimizar o metabolismo de carboidratos.”

Pacientes portadores de diabetes com bulimia apresentam frequência maior de internações devido a complicações agudas, tais como episódios recorrentes de cetoacidose e hipoglicemias graves e também complicações crônicas, especialmente retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas.<sup>11,15</sup>

## Transtorno compulsivo alimentar e diabetes mellitus

O TCA foi aprovado para inclusão no DSM-V como sua própria categoria de transtorno alimentar. Transtorno de compulsão alimentar é definido como episódios recorrentes de comer significativamente mais alimentos em um curto período de tempo do que a maioria das pessoas consumiria sob circunstâncias similares, com episódios marcados por sentimentos de falta de controle. Um indivíduo com transtorno de compulsão alimentar pode comer muito rapidamente, mesmo sem fome. A pessoa pode apresentar sentimentos de culpa, vergonha ou desgosto e pode comer sozinha para ocultar o comportamento. Os episódios de compulsão ocorrem, em média, pelo menos 1 vez/semana, durante 3 meses.

É mais comum em pacientes com DM2, sendo que pode estar associada a um quadro de sobrepeso ou obesidade, ou até mesmo precedê-lo (C).<sup>5</sup> O TCA tem sido relatado em 1/3 dos indivíduos que estão em tratamento para o controle de peso, e a prevalência nos diabéticos estudada em vários grupos é variável: 30 a 59,4% (A).<sup>4</sup> Os pacientes com TCA comem compulsivamente, mas não fazem nenhuma prática compensatória, apresentando grande sentimento de culpa posteriormente (A).<sup>1,2</sup>

Isto dificulta o controle do diabetes e a perda de peso, promovendo de modo mais precoce o aparecimento de complicações agudas e crônicas, em que a cardiopatia é uma das principais responsáveis pela morte do portador de DM2.

## Transtorno alimentar não especificado

A categoria transtorno alimentar aplica-se a apresentações em que sintomas característicos de um transtorno alimentar causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo; predominam, mas não satisfazem todos os critérios para qualquer transtorno alimentar específico.<sup>2</sup>

## Causas prováveis para o desenvolvimento de transtornos alimentares em pacientes com diabetes tipo 1

### Ganho de peso e conseqüente insatisfação com o corpo, possivelmente associado a insulino terapia efetiva e intensiva no momento do diagnóstico

Durante períodos de mau controle metabólico costuma ocorrer perda de peso e, para algumas jovens no período pré-puberal ou puberal, essa perda de peso pode ser plenamente desejável.

A introdução de insulina em múltiplas doses visando à melhora do controle metabólico (glicêmico) pode levar a ganho de peso, afetando negativamente a adolescente.<sup>10,12</sup>

## Manejo nutricional do diabetes

Dietas mais tradicionais para o controle do diabetes com base em porções e quantidades restritas de alimentos, assim como dietas mais flexíveis para o plano alimentar (p. ex., contagem de carboidratos), podem ser percebidas por muitas jovens como um tipo de restrição.<sup>16,17</sup>

## Fatores psicológicos e enfrentamento dos pais

Na fase da adolescência, ocorrem confrontos e necessidade de questionamentos. Como modo de controle, o jovem com diabetes passa a estabelecer esse mecanismo por meio do uso inadequado da insulina.

A omissão deliberada de insulina ou manipulação da dose como um meio para o controle de peso são fatores frequentes como método de purgação entre as jovens portadoras de diabetes; de 15 a 39% omitem ou reduzem a dose de insulina como maneira de perder peso.<sup>18,19</sup>

## Sinais e sintomas de alerta para o diagnóstico de transtorno alimentar no paciente com diabetes

É importante que a equipe multiprofissional esteja atenta para os seguintes sinais e sintomas de alerta:

- Episódios recorrentes de cetoacidose diabética (CAD)/hiperglicemia e/ou de hipoglicemias
- Níveis sempre elevados de HbA1c
- Atraso na puberdade ou maturação sexual ou menstruação irregular
- Idas frequentes ao banheiro, sobretudo após alimentações
- Episódios frequentes de infecções
- Náuseas e dores de estômago
- Atraso na cicatrização de infecções/contusões
- Problemas dentários (perda do esmalte)
- Flutuações no peso/perda grave ou ganho rápido de peso sem explicações clínicas
- Osteopenia e/ou osteoporose
- Anemia e outras deficiências vitamínicas e de eletrólitos
- Início precoce das complicações, especialmente neuropatia, retinopatia e nefropatia
- Presença de comorbidades psiquiátricas, tais como depressão, ansiedade ou outros como, por exemplo, personalidade *borderline*
- Pedidos frequentes para mudar o plano alimentar
- Insistência na autoadministração de insulina de maneira privada
- A crença fundamental de que a insulina faz engordar
- Conhecimento enciclopédico do teor de carboidratos dos alimentos
- Caso ocorra concomitante com hipotireoidismo: uso abusivo de levotiroxina
- Uso abusivo de metformina.

## Conduta terapêutica

Quanto mais precocemente o transtorno alimentar for diagnosticado e tratado, melhor o prognóstico de cura. Deve-se determinar, no momento do diagnóstico, se há risco à vida e necessidade de hospitalização.

O tratamento deve ser feito com equipe multiprofissional, sendo a presença da nutricionista fundamental no acompanhamento do paciente e em torno da reeducação sobre o alimento. Além disso, há necessidade do tratamento psicoterápico individual com o intuito de trabalhar autoestima e imagem corporal e estabelecer um apoio psicológico à família (B)<sup>20</sup> (B).<sup>21</sup>

Na anorexia, a terapia envolve três fases principais: (1) restituição do peso perdido, utilizando-se, quando necessário, suplementos alimentares e reposição vitamínica; (2) tratamento de distúrbios psicológicos, tais como distorção da imagem corporal, baixa autoestima e conflitos interpessoais. Orientação deve ser dada ao paciente e à família quanto à necessidade de reduzir ou parar a atividade física (B).<sup>20</sup> Medicamentos antidepressivos devem ser evitados na fase inicial do tratamento, pois a recuperação de peso corporal também diminui os sintomas de depressão. Quando necessário, os indicados são os inibidores de recaptção da serotonina (A)<sup>20</sup> (A).<sup>21</sup>

Na bulimia, o primeiro objetivo do tratamento consiste na redução dos comportamentos de compulsão alimentar e purgativos. Psicoterapia individual, principalmente a cognitivo-comportamental ou interpessoal, além da terapia familiar, está indicada como mais efetiva no tratamento do quadro de bulimia. Deve-se associar o tratamento psicoterápico ao medicamentoso para melhora do comportamento de compulsão-purgação. Os inibidores da recaptção da serotonina, como a fluoxetina, são úteis para o tratamento de depressão, ansiedade, obsessões e, em doses mais elevadas (p. ex., 60 a 80 mg), são considerados seguros e ajudam na redução da compulsão não apenas na bulimia, como também nos quadros de TCA (D)<sup>21</sup> (B).<sup>22</sup>

O topiramato, fármaco estabilizador do humor, também tem sido utilizado como coadjuvante no tratamento do quadro de compulsão alimentar (B)<sup>20</sup> (B).<sup>21,22</sup>

Indivíduos com transtornos alimentares frequentemente não reconhecem ou admitem que estão doentes. Isso é mais difícil ainda de ser percebido pelo paciente e pela própria família quando o diabetes também está presente. Como resultado, podem ocorrer hipoglicemias e/ou quadros de cetoacidose diabética recorrentes, dificuldades para controle metabólico adequado (hemoglobinas glicadas elevadas) e instalação de complicações crônicas mais precoces, tais como retinopatia, nefro e neuropatia diabéticas. É fundamental que a equipe multidisciplinar que atende ao paciente diabético (médico, nutricionista, enfermeira, psicóloga, dentista) esteja atenta e apta para a suspeita da presença de um transtorno alimentar (B)<sup>20</sup> (A)<sup>22</sup> (B).<sup>23-26</sup>

## Referências bibliográficas

- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington DC, 1994. (D)
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed. May 2013.
- Jones JM. Prevalence of eating disorders in girls with type 1 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2002; 15(2): 86-9. (B)
- Jones JM, Lawson ML, Daneman D *et al*. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ*. 2000; 320: 1563-6. (A)
- Herpertz ST, Albus Ch, Wagener R *et al*. Comorbidity of diabetes mellitus and eating disorders: Does diabetes control reflect disturbed eating behavior? *Diabetes Care*. 1998; 21:1-7. (C)
- Herpertz S, Albus C, Lichtblau K *et al*. Relationship of weight and eating disorders in type 2 diabetic patients: A multicenter study. *Int J Eat Disord*. 2000; 28: 68-77. (A)
- Raeuori A, Suokas J, Haukka J *et al*. Highly increased risk of type 2 diabetes in patients with binge eating disorder and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2014; 00: 000-000. (A)
- Hsu YYA *et al*. Disturbed eating behaviors in Taiwanese adolescents with type 1 diabetes mellitus: a comparative study. *Pediatr Diabetes*. 2009 Feb; 10(1): 74-81. (A)
- Papelbaum M, Moreira RO, Ellinger VCM *et al*. Comorbidade psiquiátrica no paciente diabético. *Psiquiatria*. 2001; 34(3): 82-5. (C)
- The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-86. (A)
- Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP *et al*. Disordered eating behaviour and microvascular complications in young women with insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1849-53. (C)
- Rydall A. Effects of eating disorders in adolescent girls and young women with type 1 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2002; 15(2): 90-4. (B)
- Takii M, Uchigata Y *et al*. The relationship between the age of onset of type 1 diabetes and the subsequent development of a severe eating disorder by female patients. *Pediatr Diabetes*. 2010 Aug 18. PubMed PMID: 20723101. (A)
- Criego A. Eating disorders and diabetes: screening and detection. *Diabetes Spectrum*. 2009; 22(3) 144-6. (B)
- Takii M *et al*. The duration of severe Insulin omission is the factor most closely associated with the microvascular complications of type 1 diabetic females with clinical eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2008; 41: 259-64. (B)
- Daneman D. Eating disorders in adolescent girls and young adult women with type 1 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2002; 15(2): 83-5. (B)
- Affenito SG, Backstrand JR, Welch GW *et al*. Subclinical and clinical eating disorders in iddm negatively affect metabolic control. *Diabetes Care*. 1997; 20: 182-4. (C)
- Sztainer-Neumark D, Patterson J, Mellin A *et al*. Weight control practices and disordered eating behaviours among adolescent females and males with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(8): 1289-96. (C)
- Polonsky WP, Anderson, BJ, Aponte JA *et al*. Insulin omission in females with IDDM. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1178-85. (A)
- American Psychiatric Association (APA) Work Group on Eating Disorders. Practice Guidelines for treatment of patients with eating disorders, 2002. (B)
- Marcus M. Adapting treatment for patients with binge-eating disorder. In: Garner D, Garfinkel P (Eds.). *Handbook of treatment for eating disorders*. New York: The Guilford Press, 1997; 484-93. (B)
- Agras WS. Pharmacotherapy of bulimia nervosa and binge eating disorder: longer-term outcomes. *Psychopharmacology Bulletin*. 1992; 33(3): 433-6. (B)
- Davison K. Eating disorders and diabetes: current perspectives. *Canadian Journal of Diabetes*. 2003; 27(1): 62-73. (A)
- Goebel-Fabri AE *et al*. Improvement and emergence of insulin restriction in women with type 1. *Diabetes Diabetes Care*. 2011; 34: 545-50. (A)
- Schmitt TL. Disordered eating in adolescent females with T1DM. *Nurse Pract*. 2012 Sep 10; 37(9): 38-42.
- Markowitz JT *et al*. Brief screening tool for disordered eating in diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 495-501.



# Princípios para Orientação Nutricional no Diabetes Mellitus

## Terapia nutricional | Princípios básicos

A importância da terapia nutricional (TN) no tratamento do diabetes *mellitus* tem sido enfatizada desde a sua descoberta, bem como sua função desafiadora na prevenção, no gerenciamento da doença existente e na prevenção do desenvolvimento das complicações decorrentes.<sup>1,2</sup>

Evidências científicas têm demonstrado que a intervenção nutricional apresenta impacto importante na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) em pessoas com diabetes tipos 1 e 2, após 3 a 6 meses de seguimento com profissional especialista, independentemente do tempo de diagnóstico da doença.<sup>3,4</sup> Sabe-se também que, quando associado a outros componentes do cuidado em diabetes, o acompanhamento nutricional pode melhorar ainda mais os parâmetros clínicos e metabólicos, decorrentes da melhor aderência ao plano alimentar prescrito.<sup>1,4-6</sup>

Embora o aparecimento do diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) não seja evitável, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) pode ser retardado ou prevenido, por meio de modificações de estilo de vida, que incluem dieta e atividade física. Apesar de a suscetibilidade genética parecer desempenhar um papel importante na ocorrência do DM2, a atual epidemia provavelmente reflete mudanças no estilo de vida, caracterizadas pelo aumento da ingestão energética e redução da atividade física que, em conjunto com sobrepeso e obesidade, parecem exercer papel preponderante no aparecimento do diabetes.<sup>2,7-9</sup>

As recomendações para o manejo nutricional do diabetes *mellitus* têm como base a melhor evidência científica disponível, aliada à experiência clínica, e são publicadas periodicamente pelas sociedades científicas internacionais e nacionais. Nesse sentido, os guias da American Diabetes Association, Diabetes Care Advisory Committee of DM (UK), Canadian Diabetes Association e The Royal Australian College sobre o tratamento do diabetes enfatizam que alcançar as metas de tratamento propostas nessa doença crônica requer esforço, o qual envolve a equipe de saúde composta por educadores em diabetes *mellitus*, nutricionista especializado e a pessoa com diabetes.<sup>2,7-9</sup>

A conduta nutricional preconizada atualmente para pessoas com DM 1 e 2, pré-diabetes e diabetes gestacional (DMG), baseia-se em alimentação variada e equilibrada que atenda às necessidades nutricionais, considerando todas as fases da vida. A TN tem como foco a manutenção/obtenção de peso saudável, metas de controle, buscando glicemias estáveis tanto no jejum

quanto nos períodos pré e pós-prandiais, níveis de lipídios séricos e pressóricos adequados, bem como o uso de fármacos para a prevenção de complicações de curto e médio prazos.<sup>2,7-9</sup>

A nutrição equilibrada estabelecida a partir de concentrações adequadas de macronutrientes e micronutrientes, prescritos de maneira individualizada, deve basear-se nos objetivos do tratamento. A ingestão dietética recomendada (Quadro 1) segue recomendações semelhantes àquelas definidas para a população geral, considerando todas as faixas etárias.<sup>10</sup>

## Educação nutricional em diabetes

Educação para autogestão do diabetes é o processo de facilitar conhecimentos, habilidades e capacidades necessários para o autocuidado da doença. Os objetivos globais da educação em diabetes são apoiar a tomada de decisão, comportamentos de autogerenciamento, resolução de problemas e colaboração ativa com a equipe de saúde, para melhorar os resultados clínicos, estado de saúde e qualidade de vida de uma maneira eficaz em termos de custos.<sup>2</sup>

A American Association of Diabetes Educators (AADE) relata que a construção de comportamentos saudáveis é apropriada para um programa de autogerenciamento do diabetes, servindo como base para pessoas com a doença incorporarem uma alimentação saudável em seu autocuidado e estilo de vida. Essa construção apoia mudanças na dieta e atividade física e tem como objetivo conseguir a perda de peso ou manutenção. Educar as pessoas com diabetes a seguir um plano de alimentação saudável deve ser prioridade para todos os programas de diabetes.<sup>11</sup>

Indivíduos com DM tipos 1 e 2 e seus familiares devem ser inseridos em programa de educação nutricional a partir do diagnóstico, mediante conscientização da importância do autocuidado e da independência quanto a decisões e atitudes em relação à alimentação para o controle do DM (B).<sup>2</sup> Educação nutricional faz parte do plano alimentar como ferramenta para otimizar a aderência à terapia nutricional. Por meio do conhecimento é possível, para o portador de diabetes, compreender a importância e a influência dos alimentos na homeostase glicêmica e prevenção de complicações tardias.<sup>11,12</sup>

Estratégias educacionais incluem atividades em grupos operativos, oficinas e palestras. A alimentação está diretamente relacionada com questões psicossociais e culturais, sendo, portanto, necessário que essas abordagens estejam inseridas no processo educativo (C).<sup>12</sup>

**Quadro 1** Composição nutricional do plano alimentar indicado para pessoas com diabetes *mellitus*.<sup>2,6,8-11</sup>

Macronutrientes	Ingestão recomendada/dia
Carboidratos (CHO)	Carboidratos totais: 45 a 60% Não inferiores a 130 g/dia
Sacarose	Até 10%
Frutose	Não se recomenda adição nos alimentos
Fibra alimentar	Mínimo 14 g/1.000 kcal DM2: 30 a 50 g
Gordura total (GT)	25 a 35% do VET
Ácidos graxos saturados (AGS)	< 7% do VET
Ácidos graxos poli-insaturados (AGPI)	Até 10% do VET
Ácidos graxos monoinsaturados (AGMI)	5 a 15% do VET
Colesterol	< 300 mg/dia
Proteína	15 a 20% do VET*
Micronutrientes	Ingestão recomendada/dia
Vitaminas e minerais	Segue as recomendações da população não diabética
Sódio	Até 2.000 mg

\*VET: valor energético total – considerar as necessidades individuais, utilizando parâmetros semelhantes aos da população não diabética, para todas as faixas etárias.

Os profissionais responsáveis pela educação devem ser treinados não somente em DM, mas, principalmente, em educação em saúde/nutrição. Técnicas educativas devem ser diferenciadas de acordo com as características do indivíduo, como idade, escolaridade e tempo de diagnóstico. É um processo contínuo e tem como objetivos: adesão ao plano alimentar prescrito; independência quanto a trocas alimentares; atitudes e decisões em situações não rotineiras e conscientização da influência das escolhas alimentares no controle glicêmico e na prevenção de complicações agudas e crônicas. Educação nutricional é a estratégia que confere melhor qualidade de vida e redução de custos institucionais (B).<sup>2</sup>

## Prevenção de diabetes mellitus tipo 2

O alerta mundial para a prevenção do DM2 é reforçado pelo substancial aumento na prevalência dessa doença nas últimas décadas. A TN é um componente integrante na prevenção do diabetes, tendo sua importância reconhecida por entidades científicas como um componente essencial para um estilo de vida saudável.<sup>2</sup>

Indivíduos em risco de desenvolver DM2 devem ser estimulados a mudanças de estilo de vida, a partir de programas educativos baseados em perda moderada de peso corporal e prática semanal de atividade física (150 min/semana) (A). As estratégias nutricionais incluem redução energética e de gorduras (A), ingestão de 14 g fibras/1.000 kcal, mediante oferta de grãos integrais, leguminosas, hortaliças e frutas (B), e limitar a ingestão de bebidas açucaradas (B).<sup>2</sup> Tais medidas devem ser pactuadas de acordo com a realidade sociocultural do indivíduo.

## Balanco energético

Para adultos com sobrepeso ou obesos com DM2 ou em risco para o diabetes, reduzir o consumo de energia, mantendo um padrão alimentar saudável, é recomendado para promover a perda de peso (A).<sup>2</sup>

Modesta perda de peso pode fornecer benefícios clínicos em alguns indivíduos com diabetes, especialmente aqueles no início do processo da doença. Para conseguir a perda de peso modesta, as intervenções de estilo de vida intensivo, como aconselhamento sobre TN, atividade física e mudança de comportamento, com apoio contínuo, são recomendados (A).<sup>2</sup>

Estudos de perda de peso têm usado uma variedade de padrões alimentares de restrição calórica, sem evidência clara de um padrão ideal do que comer ou de distribuição de macronutrientes, sugerindo que as proporções de macronutrientes devem ser individualizadas.<sup>13,14</sup>

Estima-se que 80 a 90% das pessoas com DM2 estão com sobrepeso ou obesidade. Portanto, estratégias que incluem restrição de energia para alcançar perda de peso são uma consideração primária. Uma modesta perda de peso, de 5 a 10% do peso corporal inicial, pode melhorar substancialmente a sensibilidade à insulina, o controle glicêmico, a hipertensão e a dislipidemia nos indivíduos com DM2 e naqueles em risco de desenvolver a doença. A sustentabilidade da perda de peso mantém os benefícios de prevenção do diabetes. Em caso de alteração da função renal, ver tópico “Doença renal crônica”.

## Macronutrientes

### Carboidratos

A ingestão dietética de carboidratos para pessoas com diabetes segue recomendações semelhantes às definidas para a população em geral, respeitando concentrações entre 45 e 60% do requerimento energético.<sup>2,15,16</sup> Embora o carboidrato seja um importante preditor da glicemia pós-prandial, os alimentos que contêm esse nutriente são também fontes importantes de energia, fibra, vitaminas, minerais, contribuindo ainda com a palatabilidade da dieta.

Alguns estudos evidenciam que adequadas concentrações de carboidratos melhoram a sensibilidade à ação da insulina, e a Organização Mundial da Saúde não recomenda concentrações inferiores a 130 g/dia desse macronutriente.<sup>2</sup> Os carboidratos devem ser monitorados pela sua contagem ou substituição, considerando os grupos de alimentos (B). Assim, a avaliação da quantidade de carboidratos, seja por contagem de carboidratos ou estimativa baseada na experiência, continua a ser fundamental para alcançar o controle glicêmico (B).<sup>17</sup>

A quantidade de carboidratos e a insulina disponível podem ser os fatores mais importantes que influenciam a resposta glicêmica após as refeições e devem ser considerados ao desenvolver o plano de alimentação (A).

A ingestão de carboidratos a partir de vegetais, frutas, grãos integrais, legumes e produtos lácteos deve ser aconselhada sobre a ingestão de outras fontes de carboidratos, especialmente aqueles que contêm acréscimo de gordura, açúcar ou sódio (B).<sup>2</sup>

A resposta glicêmica de vários alimentos pode ser quantificada também pelo índice glicêmico (IG). Este índice fornece uma avaliação da qualidade dos carboidratos contidos nos

alimentos baseada em sua habilidade de aumentar a glicose no sangue. Um conceito interessante na teoria, mas que na prática revela algumas limitações e tem suscitado controvérsias entre os especialistas em diabetes. Essa discussão tem como base fatores que podem influenciar a variabilidade glicêmica dos alimentos, por exemplo, origem, clima, solo, preparo, tempo de cozimento e outros componentes da refeição, como teor de gorduras, proteínas, fibras, temperatura e acidez.

Apesar de a literatura a respeito do índice glicêmico (IG) e carga glicêmica (CG) em indivíduos com diabetes ser controversa em alguns aspectos, reduções de HbA1c de 0,2 a 0,5% foram demonstradas em alguns estudos, após uso de dietas com baixo IG.<sup>18,19</sup> Muitas vezes, é difícil discernir o efeito independente, por exemplo, da ingestão de fibra comparado com o do IG no controle da glicemia ou outros resultados; por isso, não se recomenda utilizar o mesmo como estratégia primária de tratamento nutricional para diabetes.<sup>2</sup>

Embora a aplicação clínica do índice glicêmico como estratégia nutricional de primeira escolha ainda seja controversa, existe concordância de que a quantidade e a qualidade do carboidrato consumido afetam a resposta glicêmica, bem como a observação do índice e carga glicêmica podem oferecer benefícios adicionais quando o total de carboidratos da refeição é contabilizado (B).<sup>2,16</sup>

Para diminuir a resposta glicêmica da ingestão dietética, alimentos com alto índice glicêmico podem ser substituídos por alimentos de baixo índice glicêmico, sobretudo quando consumidos de maneira isolada. Exemplos de alimentos de baixo índice glicêmico são feijões, ervilhas, lentilhas, massas, pão de centeio, arroz parboilizado, cevada, aveia, quinoa e frutas, como maçã, pera, laranja, pêssego, ameixa, damasco, cereja e frutas vermelhas.<sup>16</sup>

A sacarose não aumenta mais a glicemia do que outros carboidratos quando ingerida em quantidades equivalentes. Dessa maneira, seu consumo pode ser inserido no contexto de uma dieta saudável (A)<sup>2</sup> contribuindo com 10% do requerimento energético definidos para esse nutriente (D). Como a sacarose não aumenta a glicemia mais do que quantidades isocalóricas de amido ou outro carboidrato, não necessita ser restringida por pessoas com diabetes, no entanto, deve ser substituída por outra fonte de carboidrato ou, se adicionada, deve ser compensada com doses adicionais de insulina ou outro medicamento hipoglicemiante (A).<sup>2</sup> Para os indivíduos que necessitam reduzir o excesso de peso, a orientação para o consumo de preparações que contenham sacarose deve ser cuidadosa, sobretudo porque tais preparações podem incluir na sua composição altas concentrações de gorduras e são geralmente elevadas em calorias. O consumo deve ser minimizado para evitar modificar escolhas alimentares ricas em nutrientes (A).<sup>2,20</sup>

A frutose consumida como “frutose livre” (que ocorre naturalmente em alimentos como frutas) pode resultar em melhor controle glicêmico em comparação com a ingestão isocalórica de sacarose ou amido (B), e não é suscetível de ter efeitos prejudiciais sobre os triglicerídios, contanto que a ingestão não seja excessiva (até 12% da energia ingerida) (C).

Pessoas com diabetes devem limitar ou evitar o consumo de bebidas adoçadas com açúcares (a partir de qualquer adoçante calórico, incluindo a frutose, xarope de milho e sacarose) para reduzir o risco de ganho de peso e piora do perfil cardiometabólico (B).

## Fibras

Algumas fibras dietéticas podem atenuar a resposta à insulina e, assim, auxiliar na prevenção contra o DM2. Diversas evidências epidemiológicas apontam para esse efeito protetor da fibra e revelam que os efeitos benéficos são decorrentes principalmente da ingestão de fibras solúveis.<sup>21-23</sup>

As fibras consumidas atuam de maneira diversa no controle do diabetes. As fibras solúveis apresentam efeitos benéficos na glicemia e no metabolismo dos lipídios, enquanto as insolúveis agem contribuindo para a saciedade e o controle de peso, além da preservação da saúde intestinal.<sup>24,25</sup> As fibras são encontradas nos vegetais, principalmente em folhas, raízes, talos, sementes e bagaços. As principais fontes alimentares são frutas, verduras, legumes, farelo de aveia e de cevada, semente de linhaça, além de leguminosas.<sup>26</sup>

Estudos evidenciam que a adição de fibra solúvel como produtos de aveia, feijões, cevada, *psyllium*, entre outros, auxilia no retardo do esvaziamento gástrico, contribuindo positivamente para o controle glicêmico pós-prandial (B).<sup>27</sup> Alguns estudos de coorte demonstram que dietas ricas em fibra dietética estão associadas a menor risco de doença cardiovascular. A 5ª Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose reforça a magnitude e a evidência de que o consumo de fibras solúveis está associado à redução do LDL-c e colesterol total (A).<sup>28</sup> Ademais, estudo realizado para avaliação da suplementação de fibras solúveis em pacientes dislipidêmicos e com diabetes observou que, após 12 semanas de consumo de 44 gramas de farinha da casca do maracujá, pacientes suplementados tiveram redução nos níveis de glicose ( $p = 0,035$ ).<sup>29</sup>

A escolha de alimentos ou suplementos de fibras permite ao profissional decidir o melhor tipo de fibra e a forma de administração na alimentação, tendo em vista a variação no consumo alimentar da população brasileira. Devido aos efeitos benéficos e cientificamente comprovados do consumo de fibras, atualmente, as Associações Canadense e Americana de Diabetes<sup>30</sup> recomendam um consumo maior de fibras para a população diabética tipo 2 comparada à população geral. Cerca de 30 a 50 g por dia. Sendo que a recomendação mínima é de 14 g/1.000 kcal.<sup>2</sup>

## Lipídios

A recomendação da quantidade total de lipídios para portadores de diabetes ainda é inconclusiva, devendo a meta ser individualizada (C). A qualidade do tipo de ácido graxo parece ser mais importante do que a quantidade (B). A distribuição desse macronutriente deve ser baseada na avaliação individualizada e nos padrões alimentares, preferências e metas metabólicas (E).<sup>31</sup> De acordo com a recomendação do Institute of Medicine (IOM), a ingestão de lipídios deve ser entre 25 e 35% do total de calorias, sem definição do máximo tolerável.<sup>32</sup> Todavia, esta recomendação não é específica para pessoas com diabetes, e o baixo consumo de lipídios e alto de carboidratos aumentam o risco cardiovascular.<sup>33-35</sup>

De acordo com as diretrizes do American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA), de 2014, a recomendação de ácido graxo saturado e *trans* com o objetivo de reduzir o LDL-c é de 5 a 6% e menor do que 1% do total de calorias, respectivamente (A).<sup>36</sup> A restrição de ácido graxo

saturado também pode reduzir as concentrações de HDL-c, mas, devido à sua efetividade em baixar as concentrações de LDL-c, segue-se esta recomendação. A quantidade reduzida de ácido graxo saturado pode ser substituída por ácido graxo monoinsaturado, com resultados positivos sobre o HDL-c em alguns pacientes (ACC/AHA, 2014). Não há evidência suficiente de que a redução de colesterol reduza o LDL-c (ACC/AHA, 2014). Para o portador de diabetes em geral, a recomendação de ácidos graxos fica em < 10% do total de calorias, < 300 mg de colesterol alimentar/dia e evitar ao máximo o consumo de gordura *trans*.<sup>31</sup> Algumas fontes de ácidos graxos saturados são carnes gordas, manteiga, óleos de dendê, leite integral, *bacon*, torresmo, embutidos (linguiça, salame, presunto, salsicha e mortadela). Gordura hidrogenada vegetal, frituras, tortas industrializadas, bolos, *fast foods*, pipoca de micro-ondas, sorvete de massa, biscoitos salgados, recheados e do tipo *waffle* são fontes de gordura *trans*.

Estudos clínicos randomizados, de coorte e revisões sistemáticas mostram que o consumo de dieta rica em ácido graxo monoinsaturado promove o controle glicêmico e reduz marcadores de risco cardiovascular.<sup>37-45</sup> Estes estudos apontam para um consumo de ácido graxo monoinsaturado superior a 12% do total de energia, ou para uma simples substituição de 5 a 10% do total de energia de carboidrato ou ácido graxo saturado por monoinsaturado. Uma alternativa para as dietas ricas em carboidrato e baixa em lipídios seria sua substituição pela dieta mediterrânea, por ser rica em ácidos graxos monoinsaturados.<sup>31,46</sup>

O consumo de ácidos graxos  $\omega$ -3 está associado a menor incidência de DM2.<sup>47</sup> A suplementação com ácidos graxos poli-insaturados  $\omega$ -3 pode reduzir as concentrações de triacilgliceróis em pessoas com diabetes,<sup>28,48</sup> bem como modular a resposta inflamatória nesses indivíduos,<sup>49</sup> além de reduzir a resistência à insulina.<sup>50</sup> O consumo de ácido graxo  $\omega$ -3 de fontes como peixes ou por meio de suplementos aponta redução nos riscos cardiovasculares.<sup>50,51</sup> Um recente estudo de coorte observou que o consumo de peixe e de ácidos graxos  $\omega$ -3 reduziu a mortalidade por qualquer tipo de doença.<sup>52</sup> O consumo de duas ou mais porções de peixes por semana, com exceção dos fritos, pode ser recomendado (B). Em altas doses (4 a 10 g ao dia), os ácidos graxos  $\omega$ -3 reduzem os triacilgliceróis e aumentam discretamente o HDL-c, podendo, entretanto, elevar o LDL-c.<sup>28</sup> Existe evidência limitada em pessoas com diabetes sobre os efeitos dos ácidos graxos  $\omega$ -6. Ácidos graxos poli e monoinsaturados são recomendados como substitutos da gordura saturada ou *trans*.<sup>31</sup>

## Proteínas

As evidências são inconclusivas para determinar a recomendação de ingestão proteica que otimize a glicemia ou reduza fatores de risco para doença cardiovascular em portadores de DM sem sinais de doença renal. A prescrição de proteína deve ser individualizada, considerando o diagnóstico nutricional e o controle glicêmico (C).<sup>53</sup> As proteínas devem compor a oferta de energia em 15 a 20% para aqueles com DM que apresentam função renal normal ou 0,8 a 1 g/kg/peso.<sup>54</sup> Não há evidência de que o consumo habitual de proteína tenha de ser modificado para as pessoas com diabetes.<sup>55</sup>

Ao comparar dieta hipocalórica com oferta adequada de carboidratos, proteínas e gorduras com as dietas hipocalóricas, hipoglicídicas, hiperproteicas e normolipídicas, observa-se

que a perda de peso é semelhante entre elas (B).<sup>53</sup> Alguns estudos têm sugerido que a restrição calórica é o principal fator para perda de peso bem-sucedida, em vez de macronutrientes propriamente ditos.<sup>56</sup>

A oferta proteica deve provir de fontes de aminoácidos essenciais, carnes magras (bovina, aves, peixes), soja, leite, queijos e iogurtes de baixo teor de gordura e também de fontes vegetais, como leguminosas, cereais integrais e frutas oleaginosas.

Aminoácidos são estimuladores da secreção de insulina em indivíduos com DM2 sem incrementar a glicemia pós-prandial, por isso, alimentos proteicos sem ou com baixo teor de carboidratos não devem ser usados para tratar ou prevenir hipoglicemia (B). O efeito da proteína na glicemia de pessoas com DM1 ainda não está esclarecido.<sup>31</sup>

## Micronutrientes

### Vitaminas e minerais

A deficiência de vitaminas e minerais é frequente em indivíduos com diabetes.<sup>2</sup> As principais causas são perdas na urina, diminuição na capacidade intestinal de absorção, além da baixa ingestão dietética.<sup>57</sup> Para atingir as necessidades diárias de vitaminas e minerais, indivíduos com diabetes devem ter um plano alimentar variado com o consumo mínimo de duas a quatro porções de frutas, sendo pelo menos uma rica em vitamina C (frutas cítricas) e de três a cinco porções de hortaliças cruas e cozidas. É importante variar os tipos e as cores desses vegetais, pois cada cor corresponde a um perfil nutricional específico (A).<sup>2</sup>

Estudos mostram benefícios com a utilização de alimentos funcionais com potenciais efeitos antioxidantes, tais como café, chá, cacau e canela.<sup>58-60</sup> Experimentalmente, a modulação do estresse oxidativo por antioxidantes parece ter um resultado positivo, mas estudos de intervenção não recomendam suplementação de antioxidante com o único propósito de prevenir o DM2.<sup>61</sup> Uma alimentação rica em frutas e hortaliças pode proporcionar melhor combinação de antioxidantes.<sup>62</sup> A suplementação rotineira de antioxidantes não é aconselhável devido à falta de evidências de eficácia e preocupação relacionada com a segurança a longo prazo (A).<sup>2</sup>

Em alguns grupos como idosos, gestantes ou lactentes, vegetarianos restritos ou aqueles em restrição calórica, a suplementação de multivitamínicos pode ser necessária.<sup>63</sup> Outras exceções são feitas ao folato, para prevenção de doenças congênitas e ao cálcio para prevenir doença óssea.

Uma das prováveis causas da neuropatia diabética é a deficiência de vitamina B12.<sup>2</sup> O uso prolongado de metformina pode causar a deficiência dessa vitamina, sendo necessária a suplementação com doses terapêuticas.<sup>64</sup> A deficiência de vitamina D também é evidente em indivíduos com diabetes e está relacionada com o mau controle glicêmico. Os efeitos positivos da vitamina D seriam a secreção e sensibilidade à insulina, bem como a diminuição do estado inflamatório.<sup>65</sup> Todavia, não há evidências suficientes quanto ao benefício da suplementação de vitaminas e minerais em portadores de diabetes que não apresentem deficiência desses nutrientes (A).<sup>2</sup>

Com relação aos minerais, as deficiências são mais evidentes no metabolismo do zinco e do magnésio. Essas alterações parecem estar associadas ao aumento das concentrações de

hemoglobina glicada, a progressão do diabetes e complicações.<sup>66</sup> A suplementação de zinco mostra benefícios no controle glicêmico de pessoas com diabetes tipos 1 e 2.<sup>67</sup> O zinco parece regular a função das ilhotas pancreáticas e promover a homeostase glicêmica.<sup>68</sup> Diabéticos sem deficiência de zinco não apresentam efeitos adicionais da suplementação.<sup>69</sup> Um recente estudo mostrou que a ingestão abundante de óleo de peixe, incluindo  $\omega$ -3 e zinco, pode exercer efeitos antiarterioscleróticos por meio do aumento dos níveis séricos de HDL-c.<sup>70</sup>

A depleção crônica de magnésio em DM1 tem sido associada à polineuropatia, e sua suplementação influencia favoravelmente a progressão da doença.<sup>71</sup> Outro estudo com portadores de diabetes tipo 1 concluiu que a suplementação de magnésio está relacionada com a redução das frações lipídicas aterogênicas.<sup>72</sup> Em uma metanálise, foi observado que a suplementação de magnésio por via oral durante 4 a 16 semanas pode ser eficaz na redução das concentrações plasmáticas de glicose em jejum e aumentar o HDL-c em pacientes com DM2.<sup>73</sup> A suplementação de micronutrientes não deve ser uma prática rotineira porque precisa ser individualizada e mediante sua deficiência. Mais estudos são necessários a fim de se comprovarem os reais efeitos da suplementação e avaliar possíveis efeitos colaterais (A).<sup>2</sup>

Os suplementos à base de ervas não são recomendados para pessoas com diabetes<sup>2,74</sup> e podem apresentar interações medicamentosas.<sup>75</sup> Suplementos comercialmente disponíveis para venda não são padronizados e variam em quantidade de ingredientes ativos.

## Sódio

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Ministério da Saúde (MS) e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), o consumo de sódio deve ser limitado a 2.000 mg/dia, o que equivale a 5 g de sal de cozinha, ou seja, no máximo 3 colheres de café rasas de sal (3 g de sal + 2 g de sal dos próprios alimentos). O Ministério da Saúde salienta que o consumo populacional acima dessa meta é causa importante de hipertensão arterial.<sup>76</sup>

As recomendações da American Diabetes Association (ADA) ressaltam que portadores de DM apresentam risco aumentado para hipertensão e doenças cardiovasculares e podem ter benefícios com a adoção da dieta DASH, isto é, uma dieta rica em frutas, legumes e produtos lácteos pobres em gorduras com um conteúdo reduzido de gordura saturada e total, que inclui, nas suas recomendações, a redução no consumo de sódio (B).<sup>2</sup> A SBC também reforça essa conduta, tendo em vista que estudos indicam que mesmo reduções modestas no sal são geralmente eficientes na diminuição da pressão arterial. Essa orientação é de suma importância, tendo em vista que o povo brasileiro consome mais de duas vezes o recomendado para consumo.<sup>76</sup>

Produtos alimentícios que, além de conter sal (cloreto de sódio), são ricos em ingredientes fontes de sódio, devem ser evitados (p. ex., conservantes, corantes e acidulantes, entre outros). Podem ser chamados de “sal escondido”, pois contêm sódio em abundância, porém, ao contrário do sal, não agregam sabor salgado aos alimentos, o que pode favorecer o consumo inadequado sem que a pessoa perceba. São exemplos desses alimentos não recomendados: embutidos, conservas, enlatados, defumados,

salgados de pacote, macarrão instantâneo, pipoca para microondas, temperos em cubos ou sachê e molhos prontos. Os produtos *diet* ou *light* também podem conter teores elevados de sódio, sendo, portanto, fundamental consultar as informações nutricionais nos rótulos para fazer escolhas adequadas.<sup>76</sup>

Tendo em vista a relevância dessa questão e com o objetivo de promover a saúde e prevenir doenças, o Ministério da Saúde está trabalhando em conjunto com as indústrias alimentícias, de modo a reduzir progressivamente o teor de sódio desses alimentos.<sup>76</sup>

A alimentação com teor adequado de sódio que auxilia a prevenir ou tratar a hipertensão deve, então, incluir temperos naturais, escolha consciente de alimentos processados com menor teor de sódio, além de frutas, vegetais, laticínios magros e outros alimentos saudáveis.<sup>76</sup> Além disso, deve-se considerar palatabilidade, disponibilidade, custo adicional dos produtos com baixo teor de sódio e dificuldade de obtê-los em uma dieta nutricionalmente adequada.<sup>77</sup>

## Bebidas alcoólicas

As mesmas precauções com relação ao consumo de álcool na população em geral aplicam-se a pessoas com diabetes.<sup>2,8</sup> A ingestão de bebidas alcoólicas em conjunto com uma refeição, inclusive carboidratos, pode levar, inicialmente, a maiores níveis glicêmicos e insulinêmicos em pacientes com diabetes tipo 2. Dependendo da natureza dos carboidratos na refeição, ou em período de jejum, poderá ocorrer hipoglicemia reativa que,<sup>2</sup> nos adolescentes, poderá prolongar-se por até 16 h.<sup>78</sup> Para adultos com diabetes, a ingestão diária de álcool deve ser limitada a 1 dose ou menos para mulheres e 2 doses ou menos para homens.<sup>2,79</sup> Entende-se por 1 dose 150 ml de vinho (1 taça) ou 360 ml de cerveja (1 lata pequena) ou 45 ml de destilados (1 dose com dosador padrão), medida equivalente em média a 15 g de etanol.<sup>2</sup> Nesses casos, deve ser ingerido com carboidrato antes e/ou durante o uso da bebida, sendo necessário, em alguns casos, ajuste na dose de insulina ou secretagogos de insulina. Se exercício físico acompanhar a bebida alcoólica, em período noturno, o monitoramento da glicemia deverá ser feito durante a noite e no dia seguinte.<sup>2</sup>

A Associação Canadense de Diabetes é mais tolerante com recomendação limite de 2 doses/dia e < 10 drinques por semana para mulheres e 3 doses ou < 15 drinques por semana para homens. A ingestão de álcool, dependendo da sensibilidade individual e quantidade, poderá mascarar os sintomas de hipoglicemia, reduzir a produção hepática de glicose e aumentar a produção de corpos cetônicos.<sup>8</sup>

A ingestão excessiva de etanol (> 30 g/dia) é associada a alteração da homeostase glicêmica, elevação da resistência à insulina, hipertrigliceridemia e pressão arterial, podendo também ser fator de risco para acidente vascular cerebral.<sup>79,80</sup> Cada incremento de 10 g de etanol, acima de 30 g/dia, aumenta a pressão sistólica em 1 a 2 mmHg e diastólica em 1 mmHg. Ingestão alcoólica acima de 3 doses/dia é associada, na população saudável, à elevação da incidência de diabetes em 43%, além de risco alto de distúrbios metabólicos, ganho em peso, declínio cognitivo com a idade e perda da saúde óssea.<sup>27</sup> Restrição total de bebidas alcoólicas deve ser feita a portadores de diabetes adolescentes, gestantes, lactantes, pessoas com

pancreatite, hipertrigliceridemia grave, dependentes de álcool e com neuropatia diabética avançada, em virtude dos graves efeitos deletérios.<sup>20,73</sup>

Os profissionais de saúde devem discutir o uso de álcool com seus pacientes para informá-los do possível ganho ponderal e os riscos de hipoglicemia.<sup>2,27</sup>

## Contagem de carboidratos como ferramenta nutricional

A contagem de carboidratos é uma importante ferramenta no tratamento do diabetes e deve ser inserida no contexto de uma alimentação saudável.<sup>81</sup> Tal estratégia prioriza o total de carboidratos consumidos por refeição, considerando que sua quantidade é determinante para a resposta glicêmica pós-prandial. Isso porque os carboidratos são 100% convertidos em glicose, em um período que varia de 15 min a 2 h, enquanto 35 a 60% das proteínas e somente 10% das gorduras passam por essa conversão, em um período de 3 a 4 h e 5 h, respectivamente.<sup>27</sup>

Reconhecida como um método que permite maior flexibilidade nas escolhas alimentares pelo estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), a contagem de carboidratos pode ser utilizada por qualquer pessoa com DM, tendo a sua aplicação atualmente mais consolidada no tratamento do DM1.<sup>83</sup> A participação de indivíduos com este tipo de diabetes em programas intensivos de educação, envolvendo insulino-terapia e contagem de carboidratos, tende a resultar em melhora do controle glicêmico (A).<sup>2</sup>

Dentre os métodos de contagem estão a *lista de equivalentes* ou *substituição* e a *contagem em gramas de carboidratos*.<sup>82</sup> Os métodos permitem que se faça o ajuste das doses de insulina antes das refeições com base na quantidade de carboidratos consumida, sendo a abordagem mais efetiva no controle pós-prandial do DM1.<sup>83</sup>

Em pacientes com controle alimentar exclusivo e/ou em uso de antidiabético oral, é importante estimular a ingestão das mesmas quantidades de carboidratos por refeição, sempre nos mesmos horários.<sup>81</sup> A maioria dos pacientes necessita de treinamento específico, realizado por nutricionista, a fim de estabelecer a quantidade de carboidratos das refeições, aprender a medir e/ou estimar o tamanho das porções.<sup>83,84</sup>

A contagem de carboidratos pode ser realizada também na gestação por meio de um plano alimentar individualizado,<sup>81</sup> no qual haja incentivo ao fracionamento das refeições, que devem ocorrer de 3 em 3 h.<sup>85</sup> Deve-se atentar para prováveis alterações das relações de *bolus versus* carboidratos ao longo do dia, conforme o ciclo gestacional.<sup>81</sup>

## Recomendações complementares

O plano alimentar deve assegurar todas as necessidades nutricionais do DM. Recomenda-se que o plano alimentar seja fracionado em cinco a seis refeições, sendo três principais e dois a três lanches. Essa recomendação considera os efeitos benéficos para todo o corpo (E).

Quanto à forma de preparo dos alimentos, deve-se dar preferência aos grelhados, assados, cozidos no vapor ou até mesmo crus.

Os alimentos *diet*, *light* ou zero podem ser indicados no contexto do plano alimentar e não utilizados de maneira exclusiva. É necessário respeitar as preferências individuais e o poder aquisitivo do paciente e da família (C).<sup>2,20</sup>

## Ciclos da vida e situações especiais

### Crianças e adolescentes

Planos alimentares individualizados e regimes intensivos de insulina podem fornecer flexibilidade às crianças e aos adolescentes com DM na acomodação do tempo e dos horários de refeições irregulares, em situações de variação de apetite e níveis de atividade física (A). As necessidades de nutrientes para crianças e adolescentes com DM tipos 1 e 2 são similares às de outros indivíduos da mesma idade (B).<sup>83</sup> Desse modo, sugerem-se, para o plano alimentar da criança e do adolescente com DM, as mesmas características para macronutrientes indicadas no Quadro 1, adaptadas à respectiva faixa etária. Ressalta-se que o objetivo prioritário da conduta nutricional nessa faixa etária é manter o crescimento e o desenvolvimento e, posteriormente, adequar aos aspectos relacionados com o controle glicêmico (D).<sup>2</sup>

Cada vez mais vem sendo utilizado o esquema de insulina baseado em basal/*bolus* para chegar-se à meta do tratamento em crianças e adolescentes com DM1. Nesse tratamento, recomenda-se o uso do método de contagem de carboidrato como estratégia nutricional para individualizar e flexibilizar a ingestão alimentar e obter bom controle glicêmico (A).<sup>2</sup>

A glicemia dentro da meta deve ser estimulada, uma vez que a hiperglicemia crônica pode produzir sequelas neurocognitivas em crianças, e, por outro lado, a hipoglicemia, em crianças pequenas, pode causar danos graves.<sup>2</sup> Portanto, a orientação alimentar de quantidades consistentes de carboidratos em horários frequentes (3/3 h) deve ser priorizada a fim de evitar essas alterações importantes na glicemia.

Nos episódios de hipoglicemia nos quais a criança esteja lúcida, sugere-se o uso de 15 g de carboidratos de rápida absorção, o que equivale a uma colher (sopa) de açúcar para 200 ml de água ou 200 ml suco de laranja ou 200 ml de refrigerante regular ou cinco sachês (3 g) de mel ou três balas macias (15g de CHO).<sup>81</sup> O uso de biscoitos doces ou chocolates não é recomendado para a correção da hipoglicemia porque esses alimentos contêm alto conteúdo de gorduras, o que retarda a absorção do carboidrato, acarretando aumento exacerbado da glicemia horas mais tarde (D). Recomenda-se que a criança leve para escola, além da merenda, um *kit* com balas macias ou açúcar para ser usado nos casos de hipoglicemia (E).

Crianças e adolescentes, em geral com sobrepeso, que já apresentam pressão arterial  $\geq$  percentil 90 para idade, sexo e estatura, devem ser incentivadas à atividade física e à alimentação saudável. A intervenção nutricional objetivamente o controle do peso e a restrição do excesso de sódio. Recomenda-se alimentação balanceada nos macronutrientes (de acordo com a meta do tratamento), restrição do uso excessivo de produtos ultraprocessados (p. ex., macarrão instantâneo, biscoitos salgados, enlatados, embutidos, refeições prontas etc.), controle do sal de adição com a retirada do sal de mesa (D).

Com relação às dislipidemias, recomenda-se que o perfil lipídico de crianças com mais de 2 anos seja solicitado logo após o diagnóstico de diabetes (assim que o controle glicêmico estiver restabelecido). Para aquelas que apresentam exame normal e histórico familiar de hipercolesterolemia ou de evento cardiovascular antes dos 55 anos ou com sobrepeso, o exame deve ser realizado anualmente. Para as demais crianças sem hipercolesterolemia nem histórico familiar, o perfil lipídico pode ser monitorado a partir da puberdade (> 10 anos) (E). Entretanto, o monitoramento deve ser anual para as crianças de todas as idades que apresentarem alteração do perfil lipídico ou sobrepeso (E).<sup>2</sup> A conduta nutricional deve priorizar, além do controle glicêmico, a restrição da gordura saturada, considerando sempre as necessidades nutricionais para a idade (E). Dados de estudos randomizados com crianças e adolescentes indicam que a restrição de gordura (< 7% gordura saturada e 200 mg/dl de colesterol) não interfere no crescimento e desenvolvimento normal.<sup>2</sup> Recomenda-se a substituição dos produtos com gorduras *trans* e/ou ricos em gordura saturadas por alimentos *in natura* ou integrais.

Outras doenças autoimunes podem ocorrer em crianças e adolescentes com DM1 e, por isso, necessitam ser investigadas.<sup>2</sup> A que necessita de restrição alimentar específica é a doença celíaca. Esta enfermidade apresenta como características déficit de crescimento, perda ponderal e/ou sintomas gástricos (diarreias, dor abdominal, má absorção). O diagnóstico é confirmado por meio de biópsia intestinal e todo o glúten deve ser retirado do plano alimentar. O paciente com DM com diagnóstico de doença celíaca precisa ser encaminhado ao nutricionista para orientação do plano alimentar isento de glúten.<sup>2</sup> Deve-se realizar a substituição dos alimentos com glúten (pães, bolos, macarrão, biscoitos etc.) por outros, sem essa proteína, que apresentem funções similares (D).

Com o aumento do excesso de peso e da obesidade em crianças e adolescentes aparecem também, de maneira importante, a síndrome metabólica e o DM2.<sup>83</sup> No Brasil, em um estudo realizado com uma amostra probabilística de adolescentes de escolas públicas, foram observadas alterações metabólicas naqueles com maior resistência à insulina e sobrepeso.<sup>87</sup> O tratamento para síndrome metabólica e DM2 em adolescentes deve priorizar a modificação no estilo de vida, tendo como meta a perda ponderal e a diminuição do sedentarismo.<sup>2</sup> O incentivo à alimentação saudável, a diminuição do consumo de bebidas açucaradas, como refrigerantes, e a restrição da ingestão de alimentos ultraprocessados, ricos em gorduras saturadas e sódio promovem benefícios tanto no controle glicêmico quanto na dislipidemia e pressão arterial,<sup>88</sup> comumente associados ao DM2 (D).

A alimentação na escola é um importante aspecto na abordagem nutricional da criança. A merenda escolar deve ter seu horário adaptado ao esquema de insulina utilizado pela criança e não ultrapassar o intervalo de mais de 3 h da última refeição. No que diz respeito ao tipo de alimento, o ideal é pactuar escolhas saudáveis disponíveis na escola ou para levar de casa. O uso de sanduíches com pão integral e frios acompanhados por sucos/frutas pode ser alternado por biscoitos e bebidas de baixas calorias. O planejamento dos lanches deve considerar o total de gramas de carboidratos proposto para o horário do lanche, de acordo com o plano alimentar orientado previa-

mente pelo nutricionista. Nos dias de educação física, pode ser necessário adicionar cotas a mais de carboidratos (frutas) no lanche para evitar hipoglicemias após a atividade.<sup>88</sup>

## Gestação e lactação

As gestantes com diabetes devem ser avaliadas, do ponto de vista nutricional, por meio de curvas que considerem a idade gestacional, o peso atual e a estatura.<sup>88</sup> Devem receber orientações nutricionais individualizadas de modo a contemplar as necessidades nutricionais, com base no IMC (kg/m<sup>2</sup>), na frequência e na intensidade de exercícios físicos, no padrão de crescimento fetal e ganho de peso adequado de acordo com o período gestacional.<sup>89</sup>

A distribuição energética deve basear-se nas recomendações de alimentação saudável e equilibrada, sendo composta por 40 a 55% de carboidratos e 20 a 35% de gorduras.<sup>2,90</sup> Com relação às proteínas, a American Diabetes Association (ADA) considera como distribuição aceitável um total de 15 a 20% do VET, priorizando as fontes proteicas de alto valor biológico.<sup>91</sup> A necessidade de vitaminas e minerais e o aporte de fibras (20 a 35 g/dia ou 14 g/1.000 kcal) é semelhante ao recomendado para gestantes não acometidas pelo diabetes.<sup>91,92</sup>

A adesão ao plano alimentar saudável, atendendo aos princípios de quantidade, qualidade, padrão das refeições e adequação do ganho de peso, é fundamental para o bom controle glicêmico, contribuindo para a incorporação de adequado estilo de vida, mesmo após o término da gestação.<sup>2,88,92</sup>

Para evitar episódios de hiperglicemia, hipoglicemia ou cetose, a distribuição do valor energético total (VET) deve ser dada em três pequenas refeições (lanche da manhã, merenda e lanche noturno) e três refeições maiores (desjejum, almoço e jantar).<sup>88</sup> No caso das gestantes que fazem uso de insulina, é importante atentar que o lanche noturno precisa conter cerca de 25 g de carboidratos complexos, além de proteínas e/ou gorduras para evitar a ocorrência de hipoglicemia durante a madrugada. Essas mulheres também devem ser orientadas a ajustar a dose pré-prandial de insulina de ação rápida, por meio do cálculo de carboidrato de cada refeição. O fracionamento da alimentação pode colaborar também para amenizar náuseas e vômitos, além da indicação de alimentos com baixo teor de gordura e pouco condimentados.<sup>93</sup>

Para prevenção e correção da constipação intestinal, além da oferta das fibras alimentares, deve-se estimular a hidratação com água.<sup>94</sup> O uso de ácido fólico desde o período pré-concepcional até o fechamento do tubo neural é recomendado para todas as mulheres, inclusive para aquelas que têm diabetes (A).<sup>2</sup> A suplementação com outras vitaminas e sais minerais pode ser realizada quando detectada a presença de deficiências nutricionais.<sup>89</sup>

Os adoçantes artificiais acessulfame-K, aspartame, sacarina, sucralose e neotame são seguros durante a gestação e podem ser utilizados com moderação.<sup>95</sup>

O aleitamento materno é recomendado para as mulheres com diabetes prévio ou com diabetes gestacional,<sup>2</sup> sendo vários os benefícios associados ao estado metabólico tanto da mãe quanto do bebê.<sup>96</sup> Entretanto, é necessário um planejamento alimentar de modo a contemplar as perdas nutricionais da mãe em detrimento da produção de leite. Além do ajuste

da dose de insulina, quando ela é administrada, é necessário aumentar o aporte de energia e proteínas para evitar grandes flutuações glicêmicas. Vale ressaltar que o consumo de carboidratos antes ou durante o aleitamento auxilia na prevenção da hipoglicemia.

## Pessoas idosas

É importante estar atento ao ganho ou à perda de peso involuntária em idosos, de modo a prevenir possíveis desvios nutricionais, comuns nos mais velhos, nos quais a desnutrição é mais comum do que o excesso de peso.<sup>97</sup> Se houver excesso de peso, é interessante a redução do VET e considerar que as necessidades de energia nessa faixa etária são menores do que em adultos mais jovens e a mesma redução energética pode resultar em menor perda de peso do que no jovem. Quando há restrição energética, pode haver necessidade de suplementos multivitamínicos (C).

Associada ao plano alimentar, a atividade física pode ser benéfica para auxiliar no controle glicêmico, na perda ponderal e no aumento da massa muscular, o que deve colaborar para a redução da resistência à insulina (A). Especial atenção deve ser dada aos idosos em uso de insulina ou agentes secretagogos, de modo a evitar hipoglicemias. Nesse caso, a alimentação precisa ser ajustada aos horários e à intensidade dos exercícios.<sup>2</sup>

## Atleta com diabetes

A contribuição da atividade física em diabetes é indiscutível para o controle do diabetes, no entanto, atividades físicas planejadas ou não são uma das causas mais comuns de hipoglicemia no indivíduo com diabetes. Por outro lado, no exercício físico intenso, como o do atleta, não são raros os episódios de hiperglicemia durante e após a atividade, com possibilidade de hipoglicemia tardia.<sup>98</sup>

A utilização de energia e resposta glicêmica durante o exercício depende do sistema nervoso simpático e do sistema endócrino. Enquanto há a contração do músculo, tem-se um aumento na captação de glicose pelo músculo esquelético, o qual é normalmente compensado pelo aumento de glicogenólise e gliconeogênese e mobilização de ácidos graxos livres e aminoácidos para a energia.<sup>99</sup> No início da atividade física, e com o aumento da intensidade dela, o corpo utiliza predominantemente o carboidrato como energia, desde que o mesmo esteja disponível nos estoques hepáticos e musculares. Assim que aumenta a duração do exercício, o glicogênio é depletado e o indivíduo passa a depender da gliconeogênese e da mobilização de gordura e aminoácidos para energia.<sup>100</sup>

A insulina ajuda a regular a captação da glicose pelo músculo esquelético durante o repouso. Ajustes na alimentação e na medicação, especialmente, podem ser necessários pela capacidade hipoglicemiante do exercício, já que a atividade aumenta a sensibilidade do músculo à insulina para facilitar a repleção do estoque de glicogênio. O efeito da hipoglicemia pode ocorrer até 72 h após o exercício. A exceção à regra acontece com o exercício de alta intensidade, que aumenta a produção de catecolaminas, resultando em uma imediata hiperglicemia.<sup>98,99</sup>

Não existem pesquisas publicadas na literatura que determinem o melhor padrão alimentar para atletas ou praticantes de atividade física com diabetes. O material disponível

está focado na suplementação adequada de carboidratos para prevenção de hipoglicemias com ou sem alterações de insulina. Pela falta de evidências que justifiquem o contrário, o plano alimentar para o indivíduo com diabetes direcionado à prática de esportes não difere do plano alimentar para qualquer pessoa sem diabetes.<sup>99</sup> Contudo, seguem, no Quadro 2, alguns aspectos sobre nutrição, citados na literatura para o atleta.

## Hipoglicemia no atleta

Muitos atletas preferem ficar mal controlados para não ter hipoglicemias. O monitoramento frequente – antes, durante (a cada 30 a 40 min) e após atividade física – aumenta a *performance* e segurança.<sup>106</sup> Hipoglicemias noturnas são acentuadas quando a atividade física é feita à tarde. Redução na basal noturna + ingestão de 15 a 30 g de carboidrato no lanche noturno podem atenuar os sintomas de hipoglicemia.<sup>107</sup>

**Quadro 2** Aspectos nutricionais relacionados com o atleta.

<b>Carboidratos</b>	A recomendação de carboidratos diários nos esportes de <i>endurance</i> é de 6 a 10 g de carboidrato/kg peso ou mais para atleta de <i>ultraendurance</i> . Atividades não <i>endurance</i> – 5 a 6 g de carboidrato/kg peso <sup>16</sup>
<b>Proteína</b>	Não existe consenso acerca do melhor horário (antes, durante e após) e do tipo (caseína e do soro do leite): 1,2 a 1,7 g/kg de peso <sup>101–103</sup>
<b>Gordura</b>	É importante salientar que dietas ricas em gordura atrapalham a <i>performance</i> : 1 g/kg de peso, totalizando 20 a 30% do valor energético total <sup>104</sup>
<b>Água</b>	A necessidade de água é baseada na taxa de suor, temperatura ambiente e altitude. Recomenda-se determinar a necessidade de água por meio da diferença do peso do indivíduo antes e após a atividade física. Outra maneira seria solicitar ao atleta para checar, pela cor, se a urina está concentrada. Para cada 0,5 kg perdido, a reposição deve ser de no mínimo 450 a 600 ml por hora <sup>105</sup>
<b>Micronutrientes</b>	Não existem recomendações claras para suplementação de vitaminas e sais minerais direcionadas a atletas de <i>endurance</i> . Algumas pesquisas sugerem necessidades aumentadas das vitaminas C e E. Para vitamina C, indica-se a ingestão diária de 100 a 1.000 mg/dia para atletas de alto nível, <sup>104</sup> mas ainda são necessários estudos mais consistentes sobre o tema. A deficiência de ferro é comum em atletas, especialmente mulheres. Para as atletas de alta <i>performance</i> , sugere-se uma recomendação diária maior que as necessidades normais. Maratonistas, ultramaratonistas, mulheres em idade fértil e vegetarianos devem ter seus exames avaliados frequentemente, para possível suplementação <sup>106</sup>



Ajustes na dose de insulina são altamente recomendáveis. O monitoramento da glicemia, a leitura dos diários alimentares e de atividade física e de glicemias são úteis para avaliação e idealização da melhor estratégia.

Na atividade física planejada, o momento da oferta do nutriente é importante para maximizar o treinamento e a competição. A ingestão diária de carboidratos para manter o estoque de glicogênio é recomendada, com uma vantagem adicional, nos dias que antecedem uma competição (5 a 7 dias), de um aumento desta ingestão.<sup>108</sup> Há evidência científica ressaltando que a ingestão de proteína e carboidrato 3 a 4 h antes do exercício é mais vantajosa, em uma relação de 1 a 2 g de carboidrato por kg de peso e 0,15 a 0,25 g de proteína por kg de peso do que quando ofertado o carboidrato sozinho.<sup>105</sup> A oferta de nutrientes é diferente para os períodos antes, durante e após atividade física.

### Antes da atividade física

A quantidade de carboidratos deve estar relacionada com a glicemia pré-exercício.<sup>108</sup> Sugere-se 0,7 a 1,1 g de carboidratos/kg por hora. Muitas vezes, esta quantidade de carboidratos é dividida antes e durante a atividade física. Entretanto, se a glicemia estiver baixa, 10 a 15 g de carboidratos devem ser ingeridos ou efetuam-se ajustes na insulina para prevenir hipoglicemia. Se a atividade física for mais extenuante, os carboidratos dessa refeição podem requerer *bolus* de insulina adicional.<sup>109</sup>

### Durante a atividade física

Amplamente demonstrado que a ingestão de carboidratos durante a atividade física com duração maior que 1 h é crítica para *performance*, porém, quanto maiores a duração do esporte e a intensidade do exercício, maior a necessidade de carboidrato.<sup>108</sup>

O profissional deve adequar a oferta desse nutriente de maneira prática, levando em consideração particularidades de cada prática esportiva, oferecendo opções para facilitar a vida do atleta ou praticante de atividade física.

### Após a atividade física

Para melhor recuperação dos músculos e diminuição dos episódios de hipoglicemias, o consumo de carboidrato junto à proteína após até 30 min do término da atividade física são cruciais.<sup>109,110</sup> Fornecer 1 a 1,5 g de carboidrato/kg e relação 4:1 (carboidrato × proteína).

Na atividade física não planejada, o uso extra de carboidrato pode fazer-se necessário a cada hora extra de atividade física, preferencialmente carboidratos de ação rápida, como sucos, água de coco, picolés de fruta comuns.<sup>98</sup>

É comum o uso de suplementos para auxiliar os atletas a atenderem suas necessidades nutricionais específicas e para auxiliar no desempenho do exercício. Os suplementos mais utilizados por atletas são gel de carboidrato, maltodextrina, bebidas isotônicas, vitaminas, BCAA, *Whey protein*<sup>®</sup>, contudo muitos outros existem no mercado. Entretanto, não se dispõe ainda de estudos conclusivos em atletas saudáveis nem tampouco em atletas com diabetes que suportem o uso regular desses produtos.

É importante reconhecer o valor da nutrição na atividade física não meramente para normalizar a glicemia. Os requerimentos de energia são diferentes para o atleta ou praticante de atividade física ocasional com diabetes. Entender as mudanças da sensibilidade insulínica e do transporte de glicose após a atividade física são importantes para minimizar o excesso da ingestão de carboidratos além da necessidade fisiológica, assim como reduzir a ansiedade e o medo da hipoglicemia durante o exercício. O acompanhamento de um nutricionista pode ser o diferencial no atleta ou praticante de atividade física que quer segurança e *performance* no esporte.<sup>99</sup>

## Doenças agudas

### Hiperglicemia

Durante as doenças agudas em que há hiperglicemia e cetose, é importante manter aporte suficiente de carboidratos e hidratação (B). Para adultos, é recomendada a ingestão de 45 a 50 g de carboidratos a cada 3 a 4 h para evitar cetoacidose.<sup>2</sup> Em hospitalização, deve-se implementar um plano alimentar disciplinado que contemple um aporte de carboidratos suficiente e constante, adequado a cada situação específica, sendo indispensável o acompanhamento de equipe de nutrição treinada em diabetes (D). A necessidade proteica encontra-se entre 1 e 1,5 g por quilo de peso corporal atual ao dia, sendo esse o limite superior fornecido para os pacientes em estado de maior estresse metabólico (A).<sup>2</sup> Quanto ao VET, recomendam-se 25 a 35 kcal/kg, observando-se a resposta metabólica, de modo a não exacerbar a hiperglicemia.

Quando há necessidade de dietas especiais, com alteração na consistência ou por via de acesso não oral, é necessário ajuste dos macronutrientes de forma a viabilizar o controle metabólico e atender às necessidades clínicas e nutricionais do momento.

Dietas líquidas devem conter pelo menos 200 g de carboidrato/dia, divididos em porções equivalentes pelas diversas refeições ao longo do dia. As fórmulas de alimentação por sondas devem conter 50% de carboidratos e, quando necessário, reduzir para 35 a 40% do total diário de energia.

### Hipoglicemia

A hipoglicemia é a complicação aguda mais frequente em pessoas com DM1. Entretanto, pode ser observada em pessoas com DM2 tratadas com insulina e, menos comumente, em pacientes tratados com hipoglicemiantes orais. Os sintomas podem variar entre leve e moderado (tremor, palpitação e fome) a grave (mudanças no comportamento, confusão mental, convulsões e coma).

Outro item a ser pontuado é a falta de reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia, especialmente naqueles pacientes com DM1 de longa data. Treinamento para o reconhecimento de sintomas neste caso é aconselhado.

Uma vez detectada a hipoglicemia, ela pode ser facilmente tratada pelo próprio paciente ou pelos pais de uma criança. Hipoglicemia leve (50 a 70 mg/dℓ) pode ser tratada com 15 g de carboidrato, que equivale a 150 ml de suco comum ou refrigerante comum ou 1 colher de sopa de açúcar. Se a próxima refeição não for acontecer dentro do período de uma hora, um pequeno lanche deve ser feito imediatamente após o episódio da hipoglicemia.

Já em hipoglicemias graves, abaixo de 50 mg/dL, se o paciente estiver consciente, 30 g de carboidratos devem ser oferecidos. Se estiver inconsciente, deve-se evitar qualquer tipo de líquido devido ao perigo de aspiração. Mel, açúcar ou carboidrato em gel podem ser algumas das formas de tratamento. Em casos de inconsciência ou ineficiência na capacidade de deglutir, a melhor opção é a aplicação do glucagon (deve ser aconselhado ao paciente tê-lo em casa).<sup>111</sup>

Os pacientes têm de ser orientados sobre a prevenção da hipoglicemia. Devem reconhecer situações que aumentam o risco da hipoglicemia, como jejum para exames ou procedimentos, durante ou após exercício e durante a noite. A hipoglicemia também pode aumentar o risco de acidentes com carro. Por fim, salienta-se a importância de estes pacientes serem treinados a balancear o uso da insulina e a ingestão de carboidratos, levando em consideração a atividade física.<sup>2</sup>

## Doenças crônicas

### Hipertensão arterial

Uma modesta perda de peso, quando há sobrepeso, afeta, de maneira benéfica, a pressão sanguínea (B).<sup>112</sup> A necessidade diária de sódio para os seres humanos é a contida em 5 g de cloreto de sódio ou sal da cozinha.<sup>76</sup>

A adoção dos princípios da Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) tem sido efetivamente correlacionada com a redução da pressão arterial, efeito atribuído ao alto teor de minerais como potássio, magnésio e cálcio, entre outros fatores. O plano alimentar diário baseado na abordagem DASH inclui seleção e controle na ingestão de gorduras e carnes, consumo de frutas e hortaliças diversificadas e, em boa quantidade, ingestão de grãos e alimentos integrais, consumo de oleaginosas, sementes e leguminosas e redução no consumo de sódio/sal, de produtos industrializados e de doces (A).<sup>2</sup>

Sugere-se que as metas de PA (pressão arterial) a serem atingidas no adulto devem ser 130/80 mmHg, por tratar-se de pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares. Estudos demonstram não haver benefícios adicionais com redução da PA, em pessoas com diabetes, inferior a esses valores.<sup>113,114</sup>

### Dislipidemias

O perfil lipídico comumente encontrado em portadores de diabetes consiste em hipertrigliceridemia e redução do HDL-c. As concentrações do LDL-c não apresentam diferenças quantitativas quando em comparação com as de pacientes não diabéticos. No entanto, do ponto de vista qualitativo, distinguem-se por perfil de elevada aterogenicidade com maior proporção de partículas pequenas e densas de LDL-c. A intervenção nutricional deve ser adaptada de acordo com a idade do paciente, tipo de diabetes, tratamento farmacológico, nível lipídico e outras condições médicas, além de estar focada na substituição de gordura saturada e de gordura *trans* pela gordura monoinsaturada e/ou  $\omega$ -3.<sup>31,36</sup>

O acréscimo de esteróis de plantas favorece a redução do colesterol total e do LDL-c (D).<sup>115</sup> Os fitosteróis são encontrados apenas nos vegetais e desempenham funções estruturais análogas às do colesterol em tecidos animais. O  $\beta$ -sitosterol, extraído dos óleos vegetais, é o principal fitosterol encontrado

nos alimentos. Ele reduz a colesterolemia por competir com a absorção do colesterol do lúmen intestinal. Uma dieta balanceada com quantidades adequadas de vegetais fornece aproximadamente 200 a 400 mg de fitosteróis. No entanto, é necessária a ingestão de 2 g ao dia de fitosteróis para a redução média de 10 a 15% do LDL-c. Os fitosteróis não influenciam os níveis plasmáticos do HDL-c e dos triacilgliceróis. A ingestão de 3 a 4 g/dia de fitosteróis pode ser utilizada como adjuvante no tratamento hipolipemiante (C).<sup>31,115</sup> O consumo de fibras solúveis ajuda a reduzir as concentrações de colesterol total e LDL-c. As fibras solúveis formam um gel que se aglutina com as gorduras alimentares e o sal biliar que contém colesterol, impedindo sua absorção.<sup>116</sup> Além disso, as fibras fermentam no intestino e produzem ácidos graxos de cadeia curta, aumentando a depuração do LDL-c e inibindo a enzima responsável por produzir colesterol endógeno (3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima-A redutase [HMGCoA-R]).<sup>116</sup> Para indivíduos com triacilgliceróis plasmáticos elevados, recomenda-se ingestão adequada de fibras, redução de carboidratos na contribuição total de calorias e aumento na quantidade de ácido graxo  $\omega$ -3 e *cis*-monoinsaturado.<sup>117</sup>

Uma alternativa para reduzir os fatores de risco cardiovasculares é o consumo de nozes e oleaginosas. Em uma recente revisão,<sup>118</sup> foi observado que os amendoins são capazes de reduzir as concentrações de plasmáticas de triacilgliceróis, colesterol total, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, índice aterogênico, resposta glicêmica, colesterol hepático e o risco de doença coronariana, enquanto aumenta a glutatona e o HDL-c. Pistache, nozes, avelãs ou macadâmia são indicados para o tratamento de dislipidemia e síndrome metabólica porque eles reduzem o LDL-c, colesterol total e apolipoproteína B, enquanto aumentam o HDL-c. Pistache também reduz as concentrações de triacilgliceróis, glicose pós-prandial, o potencial antioxidante, a atividade e a esteroil-CoA dessaturase. As amêndoas também são úteis no tratamento de dislipidemia e na resistência à insulina, dado que reduzem o índice glicêmico de refeições de uma maneira dependente da dose. Além disso, o consumo de pequenas porções de nozes e oleaginosas, 2 a 6 vezes/semana reduz o risco de obesidade, infarto do miocárdio, hipercolesterolemia e lesões na aorta de indivíduos saudáveis. Por apresentarem efeitos diversos, o estudo conclui que o consumo de uma mistura de nozes e oleaginosas seria o mais indicado para redução do risco cardiovascular.

### Doença renal crônica

A redução da função renal contribui para a depleção de reservas de gorduras e proteínas, especialmente de tecido muscular, o que requer atenção para o diagnóstico nutricional a partir de antropometria e parâmetros laboratoriais, a fim de conhecerem-se as reservas corporais. No diagnóstico de distrofia nutricional, deverá haver correção por meio de oferta suficiente de energia para que não ocorra desnutrição ou sobrepeso. Na fase não dialítica, carboidratos constituem o principal substrato energético, considerando que há ocorrência frequente de dislipidemia e restrição proteica, o que posterga o início da terapia dialítica e reduz a sintomatologia urêmica.<sup>119</sup>

A ingestão proteica entre 0,8 e 1 g/kg/dia para indivíduos com diabetes no estágio inicial da doença renal crônica (DRC) e 0,8 g/kg/dia na fase posterior da DRC pode melhorar as

medidas da função renal (taxa de excreção de albumina na urina, taxa de filtração glomerular).<sup>120</sup> A redução da ingestão de proteína para menos de 0,8 g/kg/dia (baseado no peso ideal) não é recomendada, uma vez que não melhora o controle glicêmico, o risco cardiovascular nem o curso do declínio da filtração glomerular (A).<sup>2,8,121-125</sup>

O tipo de proteína utilizada na dieta pode ter importante implicação na doença renal. Alguns estudos demonstram que a substituição da carne vermelha pela de frango mostrou-se capaz de reduzir a excreção urinária de albumina em pacientes com DM2 e nefropatia diabética (D).<sup>125</sup>

Evidências clínicas têm apontado uma relação inversa entre o nível de vitamina D e o grau de albuminúria. Esses achados sugerem que a vitamina D pode ter um efeito antiproteínico, exercendo funções moduladoras nos sistemas renal, cardiovascular e imune (C).<sup>126</sup>

É necessário ainda que a prescrição nutricional considere as recomendações de eletrólitos, minerais, vitaminas e líquidos, os quais dependem da fase da doença e devem ser individualizados.

### Paciente em terapia renal substitutiva

É importante destacar que, após o início da hemodiálise ou diálise peritoneal, as recomendações nutricionais devem ser reajustadas, devido à perda de nutrientes durante o procedimento, principalmente a perda proteica. Para esses pacientes, a recomendação de proteína é entre 1,2 e 1,4 g/kg/dia (C).<sup>127-132</sup> Mais da metade dos pacientes consome menos de 1 g de proteína/kg/dia, e o menor consumo proteico está relacionado com aumento da mortalidade (A).<sup>116,117</sup> A recomendação calórica em pacientes em terapia renal substitutiva é de 30 a 35 kcal/kg/dia.<sup>127,130,131</sup>

### Terapia nutricional enteral

As recomendações internacionais para terapia nutricional enteral (TNE) em diabetes foram iniciadas em 1998, quando a Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Associação Europeia para Estudo em Diabetes (EASD) desenvolveram, em Chicago/EUA, um consenso que estabeleceu propostas para esse fim. Os últimos consensos publicados pela ADA recomendam a presença de nutricionista habilitado na equipe hospitalar, para conduzir plano realista sobre a TN.<sup>133</sup>

As indicações da TN para os pacientes com diabetes devem seguir as mesmas indicações que para os demais pacientes.<sup>134</sup> A via oral (VO) deve ser a preferencial quando a via digestiva estiver disponível e funcionando. Esta pode ser complementada com o uso de suplementos orais caso não alcance 60% das necessidades energéticas e proteicas do paciente. A TNE é utilizada em situações de contraindicação da VO ou quando o paciente ingerir menos que 60% de suas necessidades com a VO. A terapia nutricional parenteral (TNP) está indicada quando o trato gastrointestinal não estiver funcionando ou não for possível atingir no mínimo de 60% das necessidades nutricionais do paciente com a via enteral.<sup>135,136</sup>

É primordial que se individualizem as necessidades nutricionais dos pacientes.<sup>137</sup> Deve-se evitar a superalimentação, sendo que o aporte energético não deve passar de 35 kcal/kg/dia, devendo, em geral, permanecer entre 25 e 35 kcal/kg/dia (C) (D).<sup>27,138</sup>

Pacientes diabéticos com indicação de TNE podem receber fórmulas enterais padrão, que fornecem em torno de 50% do valor energético total (VET) na forma de carboidratos, preferencialmente fórmulas poliméricas e em infusão contínua lenta, para evitar fornecimento excessivo de glicose. Entretanto, pacientes diabéticos ou com hiperglicemia de estresse podem se beneficiar de fórmulas especializadas para DM, nas quais os carboidratos representam de 33 a 40% do VET.<sup>119,139,140</sup>

As fórmulas específicas para diabéticos existentes no mercado nacional têm como objetivo reduzir complicações metabólicas relacionadas com a disglucemia. São produtos com conteúdo total de carboidratos reduzido e acréscimo de fibras; a recomendação de fibras para pacientes diabéticos é de no mínimo 14 g/1.000 kcal ou 25 g de fibra/dia (C).<sup>141</sup> A inclusão de ácidos graxos monoinsaturados também é indicada nessas fórmulas, totalizando em torno de 20% do VET, por aumentarem a fluidez das membranas celulares, com consequente redução da resistência à ação da insulina.<sup>134,136</sup> Ainda, preconiza-se limitar os ácidos graxos saturados devido ao elevado risco de doenças cardiovasculares nesse grupo de pacientes.

Além do menor teor de carboidratos, essas fórmulas são compostas por carboidratos de absorção lenta, que atenuam a resposta hiperglicêmica pós-prandial (A).<sup>134-142</sup> As dietas enterais especializadas facilitam o controle glicêmico e podem diminuir a necessidade de insulina, o que reduz o risco de hipoglicemia e, consequentemente, a variabilidade glicêmica.<sup>134,140,142</sup>

A resposta glicêmica dos pacientes não depende somente da dieta prescrita, mas também de outros fatores, como a dosagem de insulina administrada, o grau de estresse, os diferentes métodos de administração da dieta enteral (*bolus*, contínua, intermitente), entre outros.

A presença da gastroparesia é frequente em diabéticos e ocorre por degeneração das células nervosas do plexo mioentérico, determinando hipomotilidade antral, hipotonia gástrica, contrações tônicas intensas no piloro e ausência do esvaziamento de restos alimentares no estômago. Essa dismotilidade acomete também o intestino delgado. Eructações, saciedade precoce, dor epigástrica, sensação de distensão abdominal, náuseas e vômitos pós-prandiais são queixas comuns dos diabéticos. Esses sintomas aumentam o risco de hipoglicemia, principalmente em pacientes que utilizam insulina, além do risco nutricional pelo déficit calórico e proteico.

As dietas isosmolares são esvaziadas mais facilmente no estômago do que as hipo ou hiperosmolares, assim como as dietas hipoglicídicas com relação às hiperglicídicas. Assim, a escolha do nutricionista por dieta isosmolar e hipoglicídica pode ser mais benéfica, já que favorece o esvaziamento gástrico. Os pacientes com gastroparesia diabética podem ainda se beneficiar com o uso de fórmulas de alta densidade calórica, devido à redução no volume ofertado. Fórmulas com menores quantidades de fibras também podem ser benéficas para atenuar os sintomas da gastroparesia. Outra opção é a administração via sonda nasojejunal, mas com cautela, pois a gastroparesia diabética acomete todo o trato gastrointestinal, o que aumenta o risco de diarreia. Indica-se progressão baixa e lenta da taxa de infusão (20 ml/h) com aumento de 10 a 20 ml a cada 12 h.<sup>136</sup>

Observar a ocorrência de diarreia também é importante, que, em geral, é noturna, de difícil controle, e decorrente da neuropatia periférica e autonômica. A presença de obstipação

intestinal pode ocorrer quando há redução da motilidade colônica. Dietas ricas em fibras podem contribuir para o controle desses sintomas.

## Suplementos orais

Os suplementos orais especializados para o controle glicêmico contêm composição nutricional similar à das dietas enterais especializadas e, sendo assim, também podem contribuir para o controle glicêmico (C).<sup>136,140</sup> Os efeitos benéficos na melhora do controle glicêmico estão relacionados com a composição das fórmulas, que fornecem menor teor de carboidratos, além de conterem carboidratos de baixo índice glicêmico e fibras, que melhoram os níveis de glicemia pós-prandial. São formulações com maiores concentrações de ácidos graxos monoinsaturados, que aumentam a fluidez das membranas celulares com consequente redução da resistência à ação da insulina, além de controlarem os níveis de triglicerídios pós-prandiais e o perfil lipídico. Reduzem ainda a glicemia pós-prandial, cuja composição pode também diminuir a necessidade de insulina e os episódios de hipoglicemia, bem como reduzir a variabilidade glicêmica.<sup>134,136,140,143-145</sup>

Em pacientes com baixo peso, risco nutricional ou consumo alimentar inferior a 60% das necessidades nutricionais, os suplementos orais especializados podem ser indicados com o intuito de aumentar aporte calórico, proteico e de micronutrientes. Para obter os benefícios de melhorar o estado nutricional e o controle glicêmico, a indicação é que o paciente consuma de 2 a 3 suplementos por dia (A).<sup>143-145</sup> Como a fórmula especializada contém carboidratos de absorção lenta e é rica em gordura monoinsaturada e fibras, esta pode promover saciedade prolongada e diminuir o consumo na refeição seguinte. O ideal é que o consumo destes suplementos seja fracionado ao longo do dia ou utilizado como ceia, de maneira que aumente aporte de nutrientes sem interferir nas demais refeições.<sup>136</sup>

Com base nos benefícios metabólicos dessas fórmulas, estudos recentes têm comprovado também a eficácia dessa utilização com o intuito apenas do controle glicêmico, mesmo em pacientes que não apresentam risco nutricional. Quando o objetivo é somente o controle glicêmico, o suplemento especializado para diabetes deve substituir uma refeição isocalórica, sem resultar nem em acréscimo nem em déficit calórico.<sup>143,146,147</sup>

## Terapia nutricional na cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica (CB) pode ser considerada para diabéticos tipo 2 com IMC  $\geq 35$  km/m<sup>2</sup>, especialmente se o diabético tem comorbidades de difícil controle, com terapia farmacológica, alimentar e estilo de vida saudável.<sup>2,148,149</sup>

Os pacientes submetidos a qualquer técnica cirúrgica ou endoscópica necessitam de monitoração multidisciplinar em períodos pré e pós-operatório, por tempo indeterminado.<sup>2,150,151</sup>

Dependendo do procedimento cirúrgico, a CB tem proporcionado normalização total ou parcial da glicemia, dependendo da técnica cirúrgica, em torno de 55 a 95%.<sup>99,103</sup> Ao mesmo tempo, poderão ocorrer deficiências nutricionais como hipovitaminoses, déficit de minerais, osteoporose e, mais raramente, grave hipoglicemia, decorrente de hipersecreção insulínica.<sup>2,149,151</sup>

## Terapia nutricional em pré-operatório

O diagnóstico nutricional (parâmetros bioquímicos, antropométricos, dietéticos) deverá ser realizado em todas as técnicas, para encaminhamento ao cirurgião do parecer nutricional.<sup>149,152</sup> Quando ocorrer déficit de consumo em micronutrientes, mesmo sem dosagens bioquímicas, suplementação completa poderá ser iniciada. Entendimento e disposição para mudanças do comportamento alimentar, tanto no pré como no pós-cirúrgico, devem ser avaliados em todos os pacientes.<sup>149</sup>

Diretrizes atuais sugerem como rotinas nesse período: profilaxia para gota úrica nos pacientes de risco, uma vez que a rápida perda ponderal poderá precipitar novas crises durante o pós-operatório imediato; suspeita de abuso ou dependência de álcool encaminhado para avaliação e tratamento psiquiátrico antes da cirurgia. No *bypass* gástrico nesses pacientes de risco, evitar uso de álcool, por redução do metabolismo do álcool e risco de alcoolismo.<sup>149,153</sup>

Na maioria dos pacientes, faz-se necessária a associação de dieta hipocalórica e hiperproteica com dietas especializadas e/ou associadas a suplementos alimentares ou farmacológicos, para anemia ferropriva, megaloblástica, hipovitaminose D, consumo insuficiente de proteínas de alto valor biológico, micronutrientes essenciais e fibra dietética.<sup>149,152,154</sup> No período de 3 a 7 dias que antecede a cirurgia, é indicada dieta líquida hipocalórica e hiperproteica para reduzir a gordura intra-abdominal, prevenir a síndrome intra-abdominal comportamental, reduzir a probabilidade de edema pulmonar pós-operatório, entre outros benefícios.<sup>150</sup>

É indicado o uso de suplementos industrializados líquidos adicionados com fibras e suplementados com micronutrientes, sobretudo se o paciente continua nas atividades habituais fora do seu domicílio.<sup>149,152</sup>

## Terapia nutricional em pós-operatório da cirurgia bariátrica

O objetivo da TN especializada é evitar e/ou reduzir as possíveis complicações nutricionais imediatas, como *dumping*, desidratação, vômitos (quando frequentes poderão provocar déficit de tiamina), desnutrição proteico-calórica, anemia com/sem déficit de ferro,<sup>145</sup> constipação intestinal, hipotensão, náuseas, halitose, pirose, gases em grande quantidade, diarreia, anorexia, transtornos alimentares.<sup>152</sup>

No pós-operatório imediato, são usadas dieta líquida de prova ou líquidos claros até a alta hospitalar no terceiro ao quarto dia de pós-operatório (DPO). Dieta líquida total sem lactose e sacarose até o 15º DPO, hipocalórica, normolipídica, hiperproteica (mínimo 60 a 90 g/dia).<sup>155,157</sup>

Caso ocorra adaptação do trato gastrointestinal nesse período, evoluir a dieta para semilíquida, que proporcionará mais prazer ao paciente, além do horário de refeições de 3/3 h já estabelecido. Exemplos de cardápios qualitativo e quantitativo, com base nos alimentos que fazem parte do padrão alimentar do paciente, adicionado a suplementos proteicos de fácil digestão, fibras solúveis e polivitamínicos/minerais líquidos até o 30º DPO.<sup>2,154,155,157</sup>

É promovido o retorno à dieta de consistência normal, com adaptações de 3 a 7 dias de alimentos e/ou preparações que requeiram transição da dieta branda, sem irritantes gástricos.<sup>158</sup> Líquidos podem ser ingeridos a partir de 30 min após as refeições

principais, evitando, assim, sintomas gastrintestinais.<sup>149,152</sup> A ingestão proteica deverá ficar em torno de 60 a 120 g/dia, para manutenção ou mínima perda de massa magra, durante a rápida perda de peso.<sup>135</sup> A dietoterapia é essencial para o sucesso cirúrgico, em que a orientação individualizada nas diversas fases, de pré e pós-operatório, reduz os riscos clínico nutricionais e metabólicos a que a cirurgia predispõe.<sup>2,152,154,156</sup>

Na técnica de *bypass*, ocorre redução da ingestão alimentar para um volume inicial de 30 a 50 ml associado à exclusão do duodeno e parte significativa do jejuno, com efeitos na rápida perda ponderal de grandes volumes de massa gorda, além de perdas significativas de massa magra.<sup>148,149</sup> A adesão a um padrão alimentar saudável, composto de refeições hiperproteicas, dentro das condições socioeconômicas e culturais, constitui o eixo fundamental do atendimento nutricional.<sup>149,156</sup>

O monitoramento cliniconutricional por toda a vida previne ou trata precocemente as deficiências nutricionais (Quadro 3) e reganho ponderal que podem ocorrer em médio/longo prazo (Quadro 4).<sup>156</sup> O monitoramento deve ser feito na dependência das principais técnicas cirúrgicas atuais, como banda gástrica laparoscópica ajustável (LAGB), gastrectomia vertical laparoscópica (LSG, do inglês *laparoscopic sleeve gastrectomy*), *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB) e derivação biliopancreática laparoscópica/duodenal *switch* (BPD/DS), em pacientes diabéticos ou não diabéticos.<sup>156</sup>

Rotinas específicas de tratamento nutricional são sugeridas na última Diretriz da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, que devem ser consideradas em cada caso individualmente:

- Hipofosfatemia leve ou moderada pode ocorrer por hipovitaminose D, com possibilidade de correção por meio de suplemento oral de fosfato
- Oxalose e cálculos de oxalato de cálcio: maior ingestão de líquidos (> 1,5 l/dia), dieta reduzida em oxalato e uso de probióticos melhoram a excreção renal de oxalatos e os níveis

de supersaturação; em casos de deficiência de vitaminas lipossolúveis com hepatopatia, coagulopatia ou osteoporose, avaliar níveis de vitamina K1

- Anemias nutricionais decorrentes de técnicas mal-absorptivas podem envolver deficiências de vitamina B12, ácido fólico, proteína, cobre, selênio e zinco; devem ser avaliados quando anemia por deficiência de ferro for negativa
- *Screening* para zinco realizado nos procedimentos mal-absorptivos e considerado nos pacientes com grave queda de cabelo, pica, disgeusia significativa, em homens com hipogonadismo e disfunção erétil. Com o intuito de evitar déficit de cobre, associar 1 mg de cobre para cada 8 a 15 mg de zinco suplementado
- Suplementação de cobre (dose de 2 mg/dia) deve ser incluída na rotina com multivitamínico-mineral, avaliar em anemia, neutropenia, mielopatias e inadequada cicatrização de feridas; deficiência de tiamina na rápida perda de peso (acima da média para a técnica cirúrgica), vômitos prolongados, nutrição parenteral, excesso de álcool, neuropatia, encefalopatia ou insuficiência cardíaca
- Suspeita de supercrescimento bacteriano na alça biliopancreática após derivação biliopancreática ou duodenal *switch* (BPD ou DBP/DS) deve ser tratada empiricamente com metronidazol ou antibióticos; em casos de resistência, *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus GG* podem ser considerados
- Nas alterações gastrintestinais graves e persistentes com sintomas de náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e constipação intestinal, é necessária urgente avaliação do cirurgião
- TNE ou TNP deve ser considerada nos casos de risco nutricional (NRS 2002 com pontuação  $\geq 3$ ) ou desnutrição grave; esta última tratada em nível hospitalar, seguindo diretrizes atuais de TN
- A NP é indicada quando não são atingidos 75% das necessidades nutricionais por via oral ou enteral, após 5 a 7 dias com doença não crítica ou 3 a 7 dias com doença grave e na desnutrição proteica grave e/ou hipoalbuminemia não responsiva à suplementação proteica oral ou enteral.<sup>149</sup>

Quadro 3 Diagnóstico e tratamento das deficiências nutricionais.<sup>156</sup>

Deficiências	Sinais/sintomas	Confirmação	Tratamento de 1ª fase	Tratamento de 2ª fase
Desnutrição proteica	Fraqueza, perda de massa magra, cabelos quebrados, edema generalizado	Albumina sérica e níveis de pré-albumina, creatinina sérica	Suplementos proteicos	Enteral/parenteral/reversão da técnica cirúrgica
Cálcio/vitamina D	Hipocalcemia, tetania, formigamento, câibras	Cálcio total e ionizado, PTH intacto, 25-OHD, densitometria óssea	Citrato de cálcio – 1.200 a 2.000 mg oral; vitamina D – 50.000 UI/d	Calcitriol oral vitamina D – 1.000 UI/d
Vitamina B12	Anemia perniciosa, formigamento nos dedos das mãos e dos pés, depressão, demência	Contagem de células sanguíneas, níveis de B12	B12 oral cristalina, 350 µg/d	1.000 a 2.000 µg/2 a 3 meses IM
Folato	Anemia macrocítica, palpitações, fadiga, defeitos no tubo neural	Contagem de células sanguíneas, níveis de folato e homocisteína	Folato oral 400 mg/d, incluído em polivitamínico	Folato oral 1.000 µg/d
Ferro (Fe)	Redução de atividade, palpitações, fadiga, cabelos quebradiços, anemia	Contagem de células sanguíneas, Fe sérico, capacidade de fixação do Fe, ferritina	Sulfato ferroso – 300 mg 2 a 3 vezes/d, associado à vitamina C	Fe parenteral
Vitamina A	Xeroftalmia, cegueira noturna, redução da imunidade	Níveis de vitamina A	Vitamina A oral 5.000 a 10.000 UI/d	Vitamina A oral 50.000 UI/d

25-OHD: 25-hidróxi-vitamina D (calcidiol); PTH: paratormônio.

Quadro 4 Checklist para monitoramento pós-operatório de cirurgia bariátrica e metabólica, específico por técnica cirúrgica.

Cuidados no pós-operatório imediato						
Itens do checklist		LAGB*	LSG**	RYGB***	BPD/DS****	
✓	Progressão da dieta supervisionada por nutricionista especialista (NE)	×	×	×	×	
✓	Educação alimentar realizada por NE	×	×	×	×	
✓	Polivitamínico-mineral (tablete com requerimento mínimo)	×	×	×	×	
✓	Citrato de cálcio – 1.200 a 1.500 mg/d	×	×	×	×	
✓	Vitamina D – mínimo 3.000 UI/d	×	×	×	×	
✓	Vit. B12, necessário para normalidade	×	×	×	×	
✓	Adequada hidratação > 1,5 l/d	×	×	×	×	
✓	Monitorar glicose no diabetes e nos sintomas hipoglicêmicos	×	×	×	×	
Follow-up						
✓	Visitas: inicial, intervalo até estáveis, uma vez estáveis (meses)		1, 1 a 2, 12	1, 3 a 6, 12	1, 3, 6 a 12	1, 3, 6
✓	Monitorar progresso com perda ponderal e evidências de complicações a cada visita		✓	✓	✓	✓
✓	Contagem completa de células sanguíneas/plaquetas, Fe sérico em pré e pós-cirúrgico e capacidade de fixação de Fe		✓	✓	✓	✓
✓	Considerar profilaxia para gota úrica e colelitíase em determinados pacientes		✓	✓	✓	✓
✓	Avaliar lipídios a cada 6 a 12 meses, na dependência do risco e da terapia realizada		✓	✓	✓	✓
✓	Monitorar adesão à atividade física		✓	✓	✓	✓
✓	Avaliar necessidade de grupos de suporte		✓	✓	✓	✓
✓	Densidade óssea a cada 2 anos (DEXA)		✓	✓	✓	✓
✓	Excreção de Ca urinário de 24 h, aos 6 meses e, após, anualmente		✓	✓	✓	✓
✓	B12 anualmente e 3 a 6 meses se suplementado		-	-	✓	✓
✓	Folato, estudos de ferro, 25-vitamina D, PTH		-	-	✓	✓
✓	Vitamina A inicialmente e 6 a 12 meses se necessário		-	-	Opcional	✓
✓	Cobre, zinco e selênio; avaliá-los com fins específicos		✓	✓	✓	✓
✓	Avaliar tiamina com fins específicos		✓	✓	✓	✓

\*LAGB: banda gástrica laparoscópica ajustável; \*\*LSG: gastrectomia vertical laparoscópica; \*\*\*RYGB: *bypass* gástrico em Y de Roux; \*\*\*\*BPD/DS, derivação biliopancreática laparoscópica/duodenal *switch*.

## Edulcorantes

Os edulcorantes, comumente chamados de adoçantes, não são essenciais ao tratamento do diabetes como a medicação oral/insulina e o monitoramento da glicemia, mas podem favorecer o convívio social e a flexibilidade do plano alimentar.

O uso de edulcorantes não nutritivos tem o potencial de reduzir calorias e carboidratos na ingestão global se substituírem adoçantes calóricos sem compensação por ingestão de calorias adicionais de outras fontes alimentares (B). A Food and Drug Administration (FDA) aprovou o consumo de acessulfame K, *luo han guo*, neotame, aspartame, sacarina sódica, estévia e sucralose. Todos esses edulcorantes foram submetidos a rigorosa análise, mostrando-se seguros quando consumidos pelo público em geral, inclusive por pessoas com diabetes e mulheres durante a gestação, quando a ingestão diária aceitável (IDA) é respeitada (A).<sup>159</sup>

Os edulcorantes aprovados pela Anvisa no Brasil são sorbitol, manitol, isomaltitol, maltitol, sacarina, ciclamato, aspartame, estévia, acessulfame de potássio, sucralose, neotame, taumatina, lactitol, xilitol e eritritol.<sup>160</sup>

## Uso de tecnologias

O gerenciamento de uma doença crônica exige embasamento científico aliado a prática clínica, habilidades técnicas, atitudes e capacidade de tomada de decisões. Está bem documentado que a tecnologia facilita a coleta, o processamento, o armazenamento e a troca de informações, e, dentro de cada categoria, englobam-se aplicativos que têm funções específicas em ambientes de saúde.<sup>161</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define e-saúde como o uso de tecnologias da informação e comunicação no setor da saúde e a considera como uma das áreas de maior

crescimento na saúde atualmente.<sup>162</sup> Ademais, em revisão sistemática identificou-se que serviços de saúde que adotam a tecnologia de informação em saúde melhoram o monitoramento e a aderência dos pacientes ao tratamento, além de reduzir visitas às unidades de saúde.<sup>163</sup>

Sabe-se que o cuidado nutricional em diabetes inclui determinar necessidades nutricionais específicas, para definição do plano de cuidados, bem como transmitir a informação, favorecendo a compreensão e adesão ao tratamento dietético prescrito. O grande desafio é que isso requer tomada de decisões em ambientes que podem ou não apoiar o planejamento e a execução dessas recomendações. Nesse contexto, as ferramentas tecnológicas, quando bem indicadas e supervisionadas pela equipe, podem contribuir para maior confiança e autonomia na implementação das orientações nutricionais.<sup>161</sup> Desse modo, os aplicativos de nutrição, disponíveis para celulares iOS e Android, são ferramentas capazes de potencializar a continuidade do plano estabelecido, pois possibilitam as seguintes vantagens:

- Acessar banco de dados contendo grupos de alimentos em uma tabela de equivalência nutricional que auxilia a substituição de alimentos
- Buscar informações nutricionais específicas para a contagem de carboidratos
- Registrar os alimentos consumidos e posterior consulta dos dados
- Simular as refeições antes do consumo para orientação das decisões
- Incluir informações nutricionais de novos alimentos fornecidos pelo nutricionista
- Planejar refeições com alertas para horários
- Visualizar evolução do seguimento do plano alimentar prescrito e peso
- Acompanhar o consumo por grupos de alimentos, apontando as tendências ao desequilíbrio
- Enviar dados dos registros para avaliação do profissional durante a consulta de nutrição.

Outra ferramenta comumente utilizada é a mensagem de texto por celular (conhecida como SMS, ou *short message system*), a qual se tem mostrado efetiva para a mudança de curto prazo de comportamentos em saúde, como o autocuidado em diabetes, uma vez que o paciente recebe várias mensagens diariamente, incentivando comportamentos saudáveis.<sup>161</sup>

Mais recentemente, tem-se utilizado também o *WhatsApp*, ferramenta com ótima aceitação, nas diversas faixas etárias, pelo diferencial quanto à possibilidade de enviar e receber informações em tempo real, como os resultados do monitoramento da glicemia. Na literatura, já está muito bem documentado que as excursões glicêmicas são potentes ativadores do estresse oxidativo, um dos principais contribuintes para as complicações vasculares. Sendo assim, ter acesso a essas informações atualizadas regularmente auxilia também na terapêutica nutricional atual, cuja ênfase reside nas intervenções que minimizem a hiperglicemia pós-prandial, por meio do prévio conhecimento da glicemia e da resposta glicêmica dos alimentos quando a glicemia é avaliada antes das refeições e 2 h pós-prandial.<sup>164-166</sup>

No final da década de 1990, o monitoramento contínuo da glicose abriu um novo mundo de oportunidades para avaliar a resposta glicêmica dos alimentos, das refeições, da atividade física, dos medicamentos, do estresse e de outras situações do cotidiano. Atualmente, o monitoramento de glicose em tempo real fornece leituras que mostram a variabilidade glicêmica, a cada poucos minutos, durante o dia e a noite, oferecendo *feedback* imediato à equipe e às pessoas com DM, possibilitando ajustes da terapia com maior eficácia.<sup>167</sup>

Recentemente, também se tem utilizado o *WhatsApp*. Um aplicativo de ótima aceitação nas diversas faixas etárias, devido a possibilidade de enviar e de receber informações em tempo real. Por meio dele o paciente pode enviar fotos das refeições e alimentos, bem como os resultados do monitoramento da glicemia.

As inovações tecnológicas e científicas oferecem vantagens na aquisição de novos conhecimentos terapêuticos, o que torna o campo de atuação do nutricionista mais amplo e eficiente e possibilita ao profissional maior disponibilidade para coletar e analisar dados, enriquecendo enormemente a prática clínica.

Quadro 5 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Em indivíduos com risco de desenvolver DM2, deve-se estimular mudanças de estilo de vida a partir de programas educativos, baseados em perda moderada de peso corporal e prática semanal de atividade física (150 min/semana)	<b>A</b>
O estabelecimento de um plano alimentar para controle de pacientes com DM associado a mudanças no estilo de vida, incluindo a atividade física, são considerados terapias de primeira escolha	<b>A</b>
Os carboidratos oriundos de hortaliças, leguminosas, grãos integrais, frutas e leite desnatado devem ser incentivados dentro do contexto de uma dieta saudável	<b>A</b>
A sacarose pode ser substituída por outros carboidratos e utilizada no contexto do plano alimentar prescrito	<b>A</b>
Recomenda-se que o total de sacarose não ultrapasse 10% do valor calórico total	<b>D</b>
Adoçantes não nutritivos são seguros quando consumidos até o nível diário aceitável de ingestão, estabelecido pela Food and Drug Administration (FDA)	<b>A</b>
A carga glicêmica oferece um modesto benefício adicional em relação à contagem de carboidrato	<b>B</b>
Não são encontradas evidências suficientes para recomendar o uso de alimentos de baixo índice glicêmico como estratégia primária no plano alimentar	<b>B</b>
O método de contagem de carboidratos é considerado a chave do tratamento nutricional do DM1	<b>A</b>

(continua)

Quadro 5 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Carboidrato e gordura monoinsaturada juntos devem perfazer 60 a 70% da ingestão energética. Entretanto, o perfil metabólico e a necessidade de perda de peso devem ser considerados quando se determina a quantidade de gordura monoinsaturada da dieta	<b>B</b>
Como para todas as pessoas, o consumo de fibras alimentares deve ser encorajado (14 g/1.000 kcal), mas não há razão para recomendar aos portadores de DM o consumo de maior de fibras	<b>A</b>
Os ácidos graxos <i>trans</i> devem ter seu consumo reduzido	<b>D</b>
A recomendação para ingestão do colesterol alimentar é < 200 mg	<b>D</b>
O consumo de duas ou mais porções de peixes por semana, com exceção das preparações fritas, deve ser recomendado	<b>B</b>
Não existem evidências de que sugiram que a ingestão proteica normal deva ser modificada quando a função renal é normal	<b>A</b>
Não há evidências suficientes quanto ao benefício da suplementação de vitaminas e minerais em portadores de DM que não apresentem deficiência desses nutrientes	<b>A</b>
A ingestão diária de álcool deve ser limitada a uma quantidade moderada (uma dose ou menos por dia para mulheres e 2 doses ou menos ao dia para homens). Uma dose é definida como 360 ml de cerveja, 150 ml de vinho ou 45 ml de bebida destilada	<b>D</b>
As necessidades nutricionais na gestação/lactação e para crianças/adolescentes são similares às de outros indivíduos de mesma idade	<b>D</b>
As crianças e os adolescentes com DM1 necessitam ser triados para doença celíaca. O glúten deve ser retirado do plano alimentar pelo profissional nutricionista naqueles que apresentarem diagnóstico positivo para a doença celíaca	<b>D</b>
Para correção de hipoglicemia, sugere-se o uso de 15 g de carboidratos de rápida absorção	<b>D</b>
O consumo de sódio deve ser limitado a 2.000 mg/dia, o que equivale a 5 g de cloreto de sódio	<b>D</b>
A adoção dos princípios da dieta DASH tem sido efetivamente correlacionada com a redução da pressão arterial	<b>A</b>

(continua)

Quadro 5 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O acréscimo de esteróis de plantas favorece a redução do colesterol total e do colesterol LDL	<b>D</b>
A recomendação para o ácido graxo saturado é atingir < 7% do total de energia	<b>A</b>
Na presença de microalbuminúria e indivíduos com taxa de filtração glomerular > 70 ml/minuto, a oferta de proteínas deverá ser mantida em 0,8 a 1,0 g/kg/dia, o mesmo que para a população não diabética. Quando a taxa estiver entre 70 ml e 30 g/min, recomenda-se restrição proteica de 0,6 g/kg/dia	<b>B</b>

## Referências bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: Technical Report Series 916, 2003.
2. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care*. 2015 jan; 38(Suppl 1).
3. Pi-Sunyer FX, Maggio CA, McCarron DA *et al*. Multicenter randomized trial of a comprehensive prepared meal program in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22:191-7.
4. Kulkarni K, Castle G, Gregory R *et al*. Nutrition practice guide – Dietetic Practice Group. *J Am Diet Assoc*. 1998; 98:62-70.
5. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL *et al*. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care*. 2002; 25:269-74.
6. Diabetes 1 and 2 Evidence Analysis Project: American Dietetic Association evidence analysis library website. Disponível em: <fromhttps://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=1615>.
7. The implementation of nutritional advice for people with diabetes Nutrition Subcommittee of the Diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. *Diabetes Medicine*. 2003; 786-807.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2013; 37(Suppl 1):S1-S212.
9. General practice management of type 2 diabetes – 2014–15. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia, 2014.
10. Human Energy requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU. Expert Consultation. Rome, 2004.
11. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT *et al*. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100(1 Supl 3):1-40.
12. Funnel MM, Brown TL, Childs BP *et al*. National Standards for diabetes self-management education. *Diab Care*. 2010 jan; 33(Suppl 1).
13. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM *et al*. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012; 35:434-45.
14. American Diabetes Association. Position Statement. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014 jan; 37(Suppl 1).
15. Nutrition Subcommittee of the Diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. The implementation of nutritional advice for people with diabetes. *Diabetes Medicine*. 2003.



16. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 2008 apr; 37(Suppl 1):323.
17. Kelley DE. Sugars and starch in the nutritional management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2003 oct; 78(4):S858-S864.
18. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM *et al.* Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care.* 2012; 35:434-45.
19. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1:CD006296.
20. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. pp. 156.
21. Bernaud FSR, Rodrigues TC. Fibra alimentar – Ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57:397-405.
22. Kang Yu MD *et al.* The impact of soluble fibre on gastric emptying, postprandial blood glucose and insulin in patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014; 23(2):210-8.
23. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG *et al.* High Fiber, low fat diet predicts long term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia.* 2006; 49:912-20.
24. Bernaud FSR, Rodrigues TC. Fibra alimentar – Ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57:397-405.
25. Kang Yu MD *et al.* The impact of soluble fibre on gastric emptying, postprandial blood glucose and insulin in patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014; 2(2):210-8.
26. Kulkarni K, Castle G, Gregory R *et al.* Nutrition practice guide-Dietetic Practice Group. *J Am Diet Assoc.* 1998; 98:62-70.
27. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD *et al.* Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of DM and related complications. *Diabetes Care.* 2003 jan; 26 (Suppl 1):S51-61.
28. Xavier HT *et al.* V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol [online].* 2013; 101(4 Suppl 1).
29. Ramos SC, Fonseca FA, Kasmal SH *et al.* The role of soluble fiber intake in patients under highly effective lipid-lowering therapy. The role of soluble fiber intake in patient under highly effective lipid-lowering therapy.
30. American Association of Diabetes Educators (AADE). Healthy eating: incorporating nutritional management into lifestyle. *The Diabetes Educator.* 2012 jan-feb; 38(1):124-8.
31. Evert AB, Boucher JL, Cypress M *et al.* Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2014 jan; 37(Suppl 1):S120-S143.
32. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academies Press, 2002.
33. Gower BA, Goss AM. A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes. *J Nutr.* 2015 jan; 145(1):S177-S183.
34. Nanri A, Mizoue T, Kurotani K *et al.* Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Low-carbohydrate diet and type 2 diabetes risk in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One.* 2015 feb 19; 10(2):e0118377. doi:10.1371/journal.pone.0118377.
35. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A *et al.* Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition.* 2015 jan; 31(1):1-13.
36. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD *et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 jul 1; 63(25 Pt B):2960-84.
37. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS *et al.* One-year comparison of a high monounsaturated fat diet with a high carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32:215-20.
38. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2011; 58:290-6.
39. Itsiopoulos C, Brazionis L, Kaimakamis M *et al.* Can the Mediterranean diet lower HbA1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21:740-7.
40. Tanasescu M, Cho E, Manson JE *et al.* Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:999-1005.
41. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M *et al.* Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 151:306-14.
42. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J *et al.* PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368:1279-90.
43. Brunerova L, Smejkalova V, Potockova J *et al.* A comparison of the influence of a high-fat diet enriched in monounsaturated fatty acids and conventional diet on weight loss and metabolic parameters in obese nondiabetic and type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2007; 24:533-40.
44. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R *et al.* PREDIMED Investigators. Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015 may 1. pii:S0033-0620(15)00028-6.
45. Babio N, Toledo E, Estruch R *et al.* PREDIMED Study Investigators. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ.* 2014 nov 18; 186(17):E649-E57.
46. Khazrai YM, Defeudis G, Pozzilli P. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 mar; 30(Suppl 1):24-33.
47. Takkunen MJ, Schwab US, de Mello VD *et al.* DPS Study Group. Longitudinal associations of serum fatty acid composition with type 2 diabetes risk and markers of insulin secretion and sensitivity in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Eur J Nutr.* 2015 may 1. [Epub ahead of print].
48. West SG, Hecker KD, Mustad VA *et al.* Acute effects of monounsaturated fatty acids with and without omega-3 fatty acids on vascular reactivity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005 jan; 48(1):113-22.
49. Kopecky J, Rossmeisl M, Flachs P *et al.* n-3 PUFA: bioavailability and modulation of adipose tissue function. *Proc Nutr Soc.* 2009 nov; 68(4):361-9.
50. Fedor D, Kelley DS. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 mar; 12(2).
51. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN *et al.* Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005 jun 21; 45(12):2015-21.
52. Villegas R, Takata Y, Murff H *et al.* Fish, omega-3 long-chain fatty acids, and all-cause mortality in a low-income US population: Results from the Southern Community Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 jul; 25(7):651-8.

53. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 sep; 53(9):2375-82.
54. Mahan LK, Escott-Stump S, Krause. *Alimentos, nutrição e dietoterapia*. 11ª ed. São Paulo: Roca, 2005.
55. Hamdy O, Horton ES. Protein content in diabetes nutrition plan. *Curr Diab Rep*. 2011; 11:111-9.
56. Abbas EK, Kristin A, Jim YW *et al*. Effects of high-protein versus high-carbohydrate diets on markers of  $\beta$ -cell function, oxidative stress, lipid peroxidation, proinflammatory cytokines, and adipokines in obese, premenopausal women without diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013 jul; 36(7):1919-25.
57. Chehade JM. The role of micronutrients in managing diabetes. *Diab Spec*. 2009 sep; 21(22):214-8.
58. Muniyappa R, Hall G, Kolodziej TL *et al*. Cocoa consumption for 2 wk enhances insulin-mediated vasodilatation without improving blood pressure or insulin resistance in essential hypertension. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:1685-96.
59. Pimentel GD, Zemdegs JC, Theodoro JA *et al*. Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabetol Metab Syndr*. 2009 sep 16; 1(1):6.
60. Roussel AM, Hininger I, Benaraba R *et al*. Antioxidant effects of a cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese. *J Am Coll Nutr*. 2009 feb; 28(1):16-21.
61. Avignon A, Hokayem M, Bisbal C *et al*. Dietary antioxidants: do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism? *Nutrition*. 2012 jul; 28(7-8):715-21.
62. Bisbal C, Lambert K, Avignon A. Antioxidants and glucose metabolism disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 jul; 13(4):439-46.
63. van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM *et al*. Potential mechanisms and needs for future research are summarized for each relevant nutrient, food, or food component. *J Am Diet Assoc*. 2008 feb; 108(2):287-331.
64. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS *et al*. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012 feb; 35(2):327-33.
65. Chagas CE, Borges MC, Martini LA *et al*. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2012 jan; 4(1):52-67.
66. Viktorinova A, Toserova E, Krizko M *et al*. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*. 2009 oct; 58(10):1477-82.
67. Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappaththy P *et al*. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 apr 19; 4(1):13.
68. Wijesekara N, Chimienti F, Wheeler MB. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*. 2009 nov; 11(Suppl 4):202-14.
69. Seet RC, Lee CY, Lim EC *et al*. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels. *Atherosclerosis*. 2011 nov; 219(1):231-9.
70. Takagi H, Kobayashi Y, Taguchi O *et al*. Influence of dietary intake of fish oil, magnesium, and zinc on metabolic parameters among individuals tested for diabetes. *Nutrition*. 2015 jul-aug; 31(7-8):988-93.
71. De Leeuw I, Engelen W, De Block C *et al*. Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1 dm). *Magnes Res*. 2004 jun; 17(2):109-14.
72. Djurhuus MS, Klitgaard NA, Pedersen KK *et al*. Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentrations in type 1 diabetes. *Metabolism*. 2001 dec; 50(12):1409-17.
73. Song Y, He K, Levitan EB *et al*. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double blind controlled trials. *Diabet Med*. 2006 oct; 23(10):1050-6.
74. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ *et al*. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*. 2003 apr; 26(4):1277-94.
75. Tariq SH. Herbal therapies. *Clin Geriatr Med*. 2004 may; 20(2):237-57.
76. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Arq Bras Cardiol. 2010; 95(Suppl 1):1-51.
77. Maillot M, Drewnowski A. A conflict between nutritionally adequate diets and meeting the 2010 dietary guidelines for sodium. *Am J Prev Med*. 2012; 42:174-9.
78. van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diab Met Res Rev*. 2004 jul-aug; 20(4):263-7.
79. Rydena L, Granta PJ, Anker SD *et al*. Guia de practica clinica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboracion con la European Association for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2014. 67(2):136.e1-e56.
80. Soo-Jeong Kim, Dai-Jin Kim. Alcoholism and diabetes mellitus. *Diab Metab J*. 2012; 36(2):108-15.
81. Sociedade Brasileira de Diabetes. Departamento de Nutrição. Manual Oficial de Contagem de Carboidratos Regional. Rio de Janeiro, 2009.
82. Sociedade Brasileira de Diabetes. Departamento de Nutrição e Metabologia. Manual de Nutrição – Profissional da Saúde, 2009.
83. Lottemberg AMP. Características da dieta nas diferentes fases da evolução do diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52:250-9.
84. Dyson PA, Kelly T, Deakin T *et al*. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes, 2011.
85. Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R *et al*. Nutrition therapy – Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2013; 37:45-55.
86. Rosebloom AL, Silverstein JH, Amemiya S. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline 2009 Compendium. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Ped Diab*. 2009; 10(Suppl 12):17-32.
87. Alvarez MA, Vieira ACR, Moura AS *et al*. Insulin resistance in Brazilian adolescent girls: association with overweight and metabolic disorders. *Diab Res Clin Prac*. 2006; 74:183-8.
88. Thompson D, Berger B, Feig D *et al*. Diabetes and pregnancy – Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2013; 37:168-83.
89. Atalah E, Castillo CL, Castro RS *et al*. Propuesta de um nuevo estandar de evaluacion nutricional de embarazadas. *Rer Med Chile*. 1997; 125:1429-36.
90. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: U.S. Dietary Reference Intakes: energy, carbohydrates, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academies Press, 2002.
91. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27(Suppl 1):S88-S90.
92. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 30(Suppl 1):S61-S78.
93. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:803-14.
94. Jewell DJ, Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2):CD 001142.
95. ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 2004; 255-75.

96. Ziegler A, Wallner M, Kaiser I *et al.* Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2012; 61:3167-71.
97. Horani MH, Mooradian AD. Management of obesity in the elderly: special considerations. *Treat Endocrinol*. 2002; 1:387-98.
98. Smart CE, Annan F, Bruno LPC *et al.* Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15(Suppl 20):136-54.
99. American College of Sports Medicine: Exercise and type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association and American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42:2282-303.
100. Carla C. Diabetes Nutrition Therapy for sports and exercise, American Diabetes Association guide to nutrition therapy for diabetes. 2nd ed, 2012. pp. 204-23.
101. Dunford M, ed. Sports nutrition: a practice manual for professionals. 4th ed. Chicago, IL, American Dietetic Association, 2006.
102. Wilmore JH, Costill DL, Kenney WL. Physiology of sport and exercise. Chicago II: Human Kinetics, 2008.
103. Tipton KD. Protein nutrition and exercise: what's the latest? *Scan's Pulse*. 2011; 30:1-5.
104. American College of Sports Medicine. Nutrition and athletic performance: a joint statement of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada and American College of Sports Medicine. *Med Sci Exerc*. 2009; 41:709-31.
105. Armstrong LE, Maresh *et al.*: urinary indices of hydration status. *Int J Sport Nut*. 1994; 4:265-79.
106. Ceriello A. Post prandial hyperglycemia and diabetes complications is it time to treat? *Diabetes*, 2005 jan; 54.
107. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N *et al.* Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:963-68.
108. Kerkisick C *et al.* International Society of Sports Nutrition position stand: nutrient timing. *J Inte Soc Sports Nutr*. 2008; 5:17.
109. Perone C, Laitano O, Meyer F. Effect of carbohydrate ingestion on the glycemic response of type 1 diabetic adolescents during exercise. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2537-8.
110. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD *et al.* Fluid snacks to help persons with type1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32:904-10.
111. Beaser RS, Jackson R. Joslin's diabetes deskbook. A guide for primary care providers. 2nd ed. Excerpt 1: what are the five steps to patient adherence? *Diabetes in Control*. 2012; 75.
112. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diab Care*. 2014 jan; 37(Suppl 1).
113. Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9590):829-40.
114. The sixth report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997; 157(21):2413-46.
115. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 84:e33-7.
116. Bazzano LA. Effects of soluble dietary fiber on low-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease risk. *Currtheroscler Rep*. 2008 Dec; 10(6):473-7.
117. Chiu CJ, Wray LA, Beverly EA. Relationship of glucose regulation to changes in weight: a systematic review and guide to future research. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010, jul; 26(5):323-35.
118. Souza RG, Gomes AC, Naves MM *et al.* Nuts and legume seeds for cardiovascular risk reduction: scientific evidence and mechanisms of action. *Nutr Rev*. 2015 jun; 73(6):335-47.
119. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 sep; 53(9):2375-82.
120. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:660-6.
121. Kirsztajn GM, Romão Jr JE, Souza E. Doença Renal Crônica (pré-terapia renal substitutiva): Tratamento. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia, Associação Brasileira de Nutrologia, 2011.
122. American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013 nov; 36(11):3821-42.
123. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:660-6.
124. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD002181.
125. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP *et al.* Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005 jan; 28(1):164-76.
126. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4:1529-39.
127. Kim H, Lim H, Choue R. A better diet quality is attributable to adequate energy intake in hemodialysis patients. *Clin Nutr Res*. 2015 jan; 4(1):46-55.
128. Shinaberger CS, Kilpatrick RD, Regidor DL *et al.* Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48:37-49.
129. Cano N *et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr*. 2006 apr; 25(2):295-310.
130. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35(6 Suppl 2):S1-S140.
131. Martins, C, Cuppari, L, Avesani C *et al.* Terapia nutricional no paciente com insuficiência renal crônica em diálise peritoneal. In: DITEN: Projeto Diretrizes, volume IX. Associação Médica Brasileira. Brasília, DF: Conselho Federal de Medicina, 2011.
132. Kalantar-Zadeh K, Tortorici AR, Chen JL *et al.* Dietary restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat? *Semin Dial*. 2015; 28(2):159-68.
133. Blauw R. The use of specialised enteral formulae for patients with diabetes mellitus. *S Afr J Clin Nutr*. 2010; 23(1):55-7.
134. Borges VC, Correia MIT, Alvarez-Leite J. Terapia nutricional no diabetes mellitus. In: Projeto Diretrizes DITEN, volume IX. Associação Médica Brasileira. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2011.
135. Block AS, Mueller C. Suporte nutricional enteral e parenteral. In: Krause. Alimentos, nutrição e dietoterapia. 10ª ed. São Paulo: Roca, 2002. pp. 448-66.
136. Campos LF, Polesel MG, Campos ACL. Terapia nutricional no doente cirúrgico diabético. In: Tratado de nutrição e metabolismo em cirurgia. 1ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2012.
137. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diab Care*. 2014 jan; 37(Suppl 1).
138. Goldber PA, Siegel MD, Sherwin RS *et al.* Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004; 27:461-7.
139. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL *et al.* Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2008; 31(Suppl 1):S61-S78.

140. Elia M, Ceriello A, Laube H *et al.* Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes. *Diabetes care.* 2005; 28(9):2267-79.
141. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, *et al.* Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care.* 2012; 35:434-45.
142. Alish CJ, Garvey WT, Maki KC *et al.* A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010 jun; 12(6):419-25.
143. Mechanick JL, Apovian C, Hamdy O *et al.* Diabetes-specific nutrition algorithm: a transcultural program to optimize diabetes and prediabetes care. *Curr Diab Resp.* 2012; 12(2):180-94.
144. de Luis DA, Izaola O, de la Fuente B. A randomized clinical trial with two doses of an enteral diabetes-specific supplements in elderly patients with diabetes mellitus type 2. *Eur ver Med Pharmacol Sco.* 2013; 17(12):1626-30.
145. Magnoni D, Carlette HFC, Rouws R *et al.* Long-term use of a diabetes-specific oral nutritional supplement results in a low-postprandial glucose response in diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2008; 80(1):75-82.
146. Stenvers DJ, Schouten LJ, Jurgens J *et al.* Breakfast replacement with a low-glycaemic response liquid formula in patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Br J Nutr.* 2014; 112(4):504-12.
147. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E *et al.* A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26(5):434-44.
148. Mitka M. Bariatric surgery continues to show benefits for patients with diabetes. *JAMA.* 2012; 307(18):1901-2.
149. AACE/TOS/ASMBS. Bariatric surgery clinical practice guidelines. *Endocr Pract.* 2013; 19(2).
150. Linda A, Blankenship J, Buffington C *et al.* ASMBS Allied health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient. *Surg Obes Relat Dis.* 2008; 4:S73-S108.
151. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM *et al.* Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4823-43.
152. Burgos MGPA. Abordagem dietoterápica nos diferentes procedimentos cirúrgicos. In: Burgos MGPA, Lima DS, Coelho PBP. *Nutrição em cirurgia bariátrica.* Rio de Janeiro: Rubio, 2011.
153. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM C *et al.* Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society. Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 nov; 95(11):4823-43.
154. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K *et al.* Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. *Am J Med.* 2009; 122:248-256.
155. Elliott K. Nutritional considerations after bariatric surgery. *Crit Care Nurs Q.* 2003; 26(2):133-8.
156. Bosnic G. Nutritional requirements after bariatric surgery. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2014 jun; 26(2):255-62.
157. Martin L, Benotti P. Preoperative evaluation and preparation of bariatric surgery candidates. In: Martin LF, ed. *Obesity surgery.* New York: McGraw-Hill. 2004. pp. 95-109.
158. Randall A, Colucci, MS. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: a viable option. *Postgraduate Medicine.* 2011; 123(1):242-50.
159. Position of the Academy of nutrition and dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2012 may; 112(5).
160. Cartilha de adoçantes da Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD) com o apoio da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Disponível em: <<http://www.abiad.org>>.
161. Powers AM, March BS, Evert A. Use of internet technology to support nutrition and diabetes self-management care. *Diabetes Spectrum.* 2008 apr 21; 2:91-9.
162. World Health Organization. E Health – Tools & Services. Needs of the member states. Report of the WHO Global Observatory for e Health. Geneva, 2006.
163. Wu S, Chaudhry B, Wang J *et al.* Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. *Ann Intern Med.* 2006; 144(10):742-52.
164. DirecNet Study Group. Impact of exercise on overnight glycaemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2005; 147:528-34.
165. Ceriello A, Esposito K, Piconi L *et al.* Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008; 57:1349-54.
166. Huang MC, Hsu HS. Wang prospective randomized controlled trial to evaluate effectiveness of registered dietitian-led diabetes management on glycemic and diet control in a primary care setting in Taiwan *Diabetes Care.* 2010; 33:233-9.
167. Freeman J, Lyons L. The use of continuous glucose monitoring to evaluate the glycemic response to food. *Diabetes Spectrum.* 2008; 21(2).

# Hemoglobina Glicada | Manifestações Clínicas

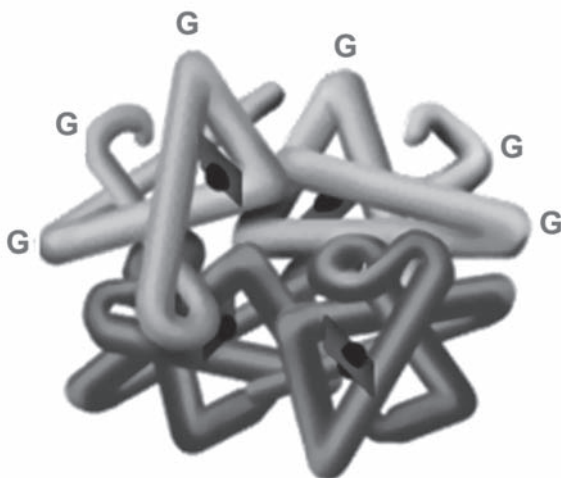
## Conceito

O termo genérico *hemoglobina glicada* refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares. Já o termo *hemoglobina glicosilada* tem sido erroneamente utilizado como sinônimo de hemoglobina glicada (HbA1c). O processo de *glicação* de proteínas envolve uma ligação não enzimática e permanente com açúcares redutores como a glicose, ao contrário do processo de *glicosilação*, que compreende uma ligação enzimática e instável (Figura 1).<sup>1</sup>

A HbA é a forma principal e nativa da hemoglobina, e a HbA0 é o principal componente da HbA. Na prática, ela corresponde à chamada fração não glicada da HbA. Por outro lado, a HbA1 total corresponde a formas de HbA carregadas mais negativamente pela adição de glicose e outros carboidratos.

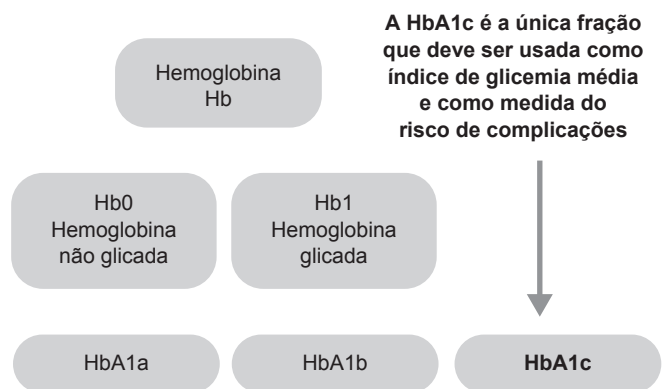
Existem vários subtipos de HbA1 cromatograficamente distintos, como HbA1a1, HbA1a2, HbA1b e HbA1c. Desses todos, a fração HbA1c, ou apenas A1c, é a que se refere à hemoglobina glicada propriamente dita, cujo terminal valina da cadeia beta está unido à glicose por meio de uma ligação estável e irreversível (Figura 2).

No decorrer dos anos ou das décadas, a hiperglicemia prolongada promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis, afetando olhos, rins, nervos, vasos grandes

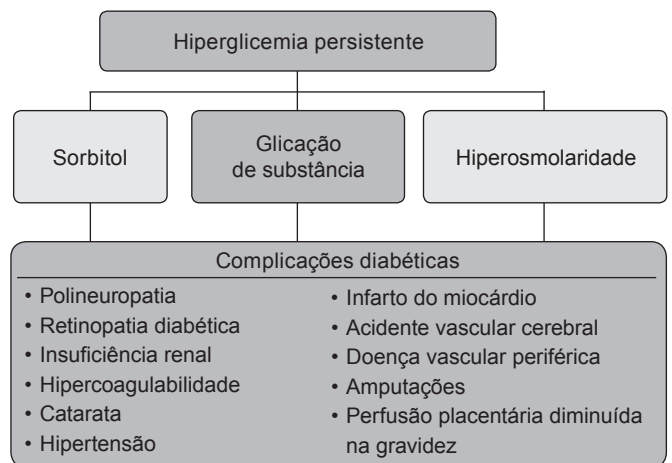


**Figura 1** Moléculas de glicose ligadas à molécula de hemoglobina, formando a hemoglobina glicada.

e pequenos, assim como a coagulação sanguínea. Os níveis de glicose sanguínea persistentemente elevados são tóxicos ao organismo por três mecanismos diferentes: mediante a promoção da glicação de proteínas, pela hiperosmolalidade e pelo aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula, conforme apresentado na Figura 3 (A).<sup>2</sup>



**Figura 2** As diferentes frações da hemoglobina.



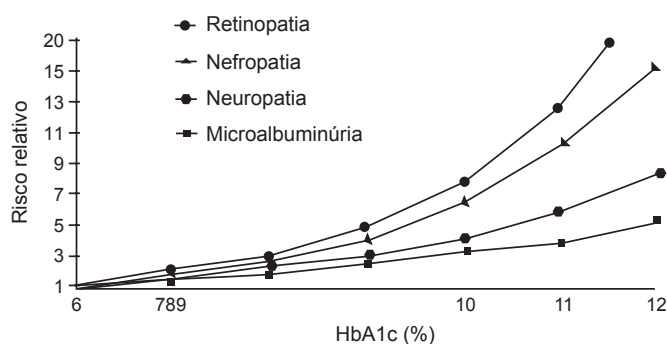
**Figura 3** Mecanismos de desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes. Adaptada de Lang F. Hormones – Late complications of prolonged hyperglycemia (diabetes mellitus). In: Silbernagl S, Lang F. Color atlas of pathophysiology. New York: Thieme Stuttgart, 2000. p. 291.

## Implicações clínicas dos níveis elevados de hemoglobina glicada

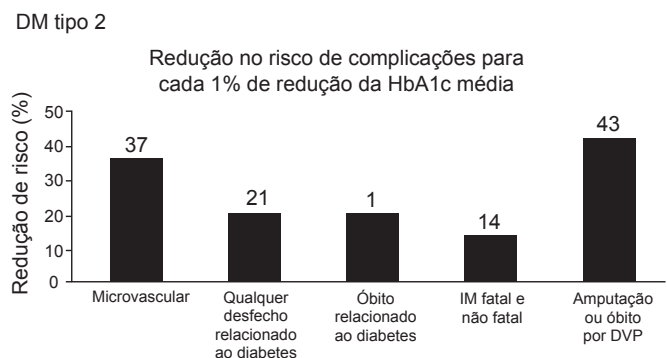
A HbA1c, componente menor da hemoglobina, é encontrada em indivíduos adultos não diabéticos em uma proporção de 1 a 4%. Na prática, os valores normais de referência vão de 4 a 6%. Níveis de HbA1c > 7% estão associados a risco progressivamente maior de complicações crônicas. Por isso, o conceito atual de tratamento do diabetes define a meta de 7% (ou de 6,5%, de acordo com algumas sociedades médicas) como limite superior acima do qual está indicada a revisão do esquema terapêutico em vigor. As Figuras 4 e 5 mostram o impacto do mau controle glicêmico sobre o risco relativo de complicações microvasculares no estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e do risco de complicações micro e macrovasculares no United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (A).<sup>3,4</sup>

## Testes diagnósticos com base na glicação de proteínas

O processo de glicação de proteínas não se restringe apenas à ligação da glicose com a hemoglobina, formando a hemoglobina glicada. Muito pelo contrário, esse processo estende-se,



**Figura 4** HbA1c e risco relativo de complicações microvasculares: DCCT. DCCT: Diabetes Control and Complications Trial. Adaptado de Skyler JS. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25:243-54. DCCT. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86. DCCT. *Diabetes*. 1995;44:968-83.



**Figura 5** HbA1c e risco relativo de complicações micro e macrovasculares: UKPDS. UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; IM: infarto do miocárdio; DVP: doença vascular periférica. Adaptado de Stratton IM et al. *Br Med J*. 2003;321:405-12.

praticamente, a muitas das proteínas do organismo, contribuindo para a produção dos chamados produtos finais da glicação avançada (AGE), os quais desempenham importante função no aumento do risco das complicações crônicas do diabetes.

Do ponto de vista de recursos laboratoriais de avaliação do controle da glicemia, a glicação da albumina é outro processo decorrente da glicação das proteínas, que forma a chamada “albumina glicada”. Esse analito é considerado melhor marcador do controle glicêmico do que a HbA1c, uma vez que a glicação da albumina não é afetada pela alteração no tempo de sobrevivência das hemácias, como acontece no teste de HbA1c, o qual pode ser profundamente influenciado pela presença de processos hemolíticos e de hemoglobinas anormais. Alguns autores consideram que o uso da albumina glicada está especialmente indicado a pacientes com diabetes submetidos à hemodiálise. Entretanto, deve-se ressaltar que os níveis ideais de albumina glicada ainda não foram definitivamente estabelecidos e os resultados desse teste podem ser influenciados pela proteinúria maciça, doença intestinal perdedora de proteínas ou pelo tratamento com diálise peritoneal.<sup>5</sup> O teste de albumina glicada reflete a média dos níveis glicêmicos das últimas 2 a 3 semanas, enquanto o teste de HbA1c reflete a média dos níveis glicêmicos dos últimos 4 meses. Não é um teste regularmente disponível na prática laboratorial diária (B).

O teste da frutossamina também tem como base a glicação de proteínas, sendo resultante da interação da glicose plasmática com a lisina, encontrada na molécula de albumina e de outras proteínas. É mais comumente utilizado do que o teste de albumina glicada, embora não seja facilmente disponível na prática laboratorial diária. Como a albumina, maior componente da frutossamina, tem meia-vida curta, cerca de 2 a 3 semanas, o teste da frutossamina reflete o controle glicêmico a curto prazo. A utilidade clínica do teste de frutossamina não está bem estabelecida, sendo esse recurso geralmente recomendado em situações nas quais o teste de HbA1c apresente algum problema. Além disso, não há estudos que demonstrem a utilidade do teste como marcador do desenvolvimento de complicações relacionadas com o diabetes (D).<sup>6</sup>

## Correlação entre o nível de hemoglobina glicada e os níveis médios de glicose sanguínea

O estudo DCCT forneceu a validação inicial da HbA1c como uma ferramenta de prognóstico para as complicações crônicas e, também, uma padronização do método laboratorial.<sup>3,4</sup>

Com base no DCCT e no UKPDS,<sup>4,5</sup> estabeleceu-se que os níveis de HbA1c > 7% estão associados a risco maior de complicações crônicas. Por essa razão, o conceito de tratamento por objetivos define 7% como o limite superior do valor aceitável para um paciente com diabetes bem controlado. Mais recentemente, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) estabeleceu a meta de HbA1c < 7% para caracterização do bom controle glicêmico (D).<sup>7</sup>

Em agosto de 2008, foi publicado um trabalho de revisão dos valores de correspondência entre níveis de HbA1c e respectivos níveis de glicemia, com base nos achados do

A1c-Derived Average Glucose Study Group (ADAG), revisando os valores inicialmente indicados pelo DCCT,<sup>8</sup> conforme mostra o Quadro 1.

Com base nos resultados do ADAG, a Associação Americana de Diabetes (ADA), a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD) e a Federação Internacional de Diabetes (IDF) lançaram, em junho de 2008, uma intensa campanha de divulgação do novo conceito de glicemia média estimada como um novo modo de expressão de resultados em mg/dℓ para substituir a expressão usual de resultados em termos de percentual de hemoglobina glicada atualmente utilizada.<sup>8</sup> A fim de facilitar os cálculos de conversão de níveis de HbA1c para níveis de glicemia média estimada ou desta para valores correspondentes de HbA1c, a ADA disponibiliza uma calculadora automática no *site* <<http://professional.diabetes.org/gluosecalculator.aspx>>.

**Quadro 1** Novos valores de correspondência entre níveis de HbA1c e glicemia média estimada, segundo o ADAG.

Valores de HbA1c (%)	Valores correspondentes de glicemia média estimada (mg/dℓ)
4	68
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

Nathan DM *et al.* Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31:1-6.<sup>8</sup>

### Importante

Estudos clínicos publicados em 2008 mostraram que a variabilidade glicêmica, caracterizada pela amplitude de variação dos níveis glicêmicos nos diversos horários do dia, constitui-se em um fator de risco isolado e independente dos níveis médios de glicemia em termos de potencial de risco para a função endotelial, favorecendo as complicações cardiovasculares no paciente diabético.<sup>9,10</sup> Como a HbA1c reflete apenas o nível médio da glicemia nos últimos 2 a 4 meses, há necessidade de avaliar-se, também, o aspecto da variabilidade glicêmica dos dados de glicemia. Os fabricantes de monitores de glicemia oferecem recursos informatizados para a análise dos resultados das glicemias, fornecendo os valores da glicemia média do período e do desvio padrão da amostra (B)

## Impacto das glicemias mais recentes em relação ao das “mais antigas”

O impacto das glicemias mais recentes é maior do que o das “mais antigas” sobre os níveis de hemoglobina glicada. Tradicionalmente, a HbA1c tem sido considerada representativa

da média ponderada global das glicemias médias diárias (incluindo glicemias de jejum e pós-prandial) durante os últimos 2 a 3 meses.

Na verdade, a glicação da hemoglobina ocorre ao longo de todo o período de vida do glóbulo vermelho, que é de aproximadamente 120 dias. Porém, dentro destes 120 dias, a glicemia recente é a que mais influencia o valor da HbA1c.

De fato, os modelos teóricos e os estudos clínicos sugerem que um paciente em controle estável apresentará 50% de sua HbA1c formada no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior a este e os 25% remanescentes no terceiro ou quarto mês antes do exame (B).<sup>11</sup>

O impacto de qualquer variação significativa (em sentido ascendente ou descendente) na glicemia média será “diluído” dentro de 3 ou 4 meses, em termos de níveis de HbA1c. A glicemia mais recente causará o maior impacto nos níveis de HbA1c.

## Frequência recomendada para a realização dos testes de hemoglobina glicada

A quantidade de glicose ligada à hemoglobina é diretamente proporcional à concentração média de glicose no sangue. Uma vez que as hemácias têm um tempo de vida de aproximadamente 120 dias, a medida da quantidade de glicose ligada à hemoglobina pode fornecer uma avaliação do controle glicêmico médio no período de 120 dias antes do exame.

Em virtude de os resultados do exame concederem informação retrospectiva sobre 4 meses precedentes, a realização de um teste de HbA1c a cada 3 meses fornecerá dados que expressam a glicose sanguínea média no passado recente.

Os exames de HbA1c devem ser realizados regularmente em todos os pacientes com diabetes. A princípio, para documentar o grau de controle glicêmico em sua avaliação inicial e, subsequentemente, como parte do atendimento contínuo do paciente. (Figura 6).

1 mês antes	2 meses antes	3 meses antes	4 meses antes
50%	25%	25%	



Data da coleta de sangue para o teste de HbA1c

**Figura 6** Impacto das glicemias mais recentes *versus* as “mais antigas” sobre os níveis de HbA1c. Adaptada de Chandalia HB, Krishnaswamy PR. Glycated hemoglobin. *Current Science*. 2002; 83(12):1522-32.<sup>11</sup>

### Frequência recomendada dos testes de hemoglobina glicada

Os testes de HbA1c devem ser realizados, pelo menos, duas vezes ao ano para todos os pacientes diabéticos e quatro vezes por ano (a cada 3 meses) para pacientes que se submeterem a alterações do esquema terapêutico ou não estejam alcançando os objetivos recomendados com o tratamento vigente (D).<sup>12</sup>

## Níveis recomendados de hemoglobina glicada

### Em crianças e adolescentes com diabetes

As metas ideais de HbA1c em crianças e adolescentes ainda não estão rigidamente determinadas, diferentemente do que ocorre com os indivíduos adultos. Devido ao aumento da prevalência do diabetes nos jovens e o uso crescente da concentração de HbA1c como indicador do controle da glicemia, é importante o desenvolvimento de níveis de referência e padrões de bom controle para essa faixa etária.

No estabelecimento dos objetivos para um bom controle glicêmico em crianças e adolescentes, os principais aspectos que devem ser considerados são:

- Crescimento e desenvolvimento adequados
- Baixo risco de hipoglicemia (principalmente em crianças com menos de 8 anos de idade, quando o desenvolvimento neurológico ainda não está completo)
- O nível de controle glicêmico na faixa pré-puberal também é importante para prevenir o desenvolvimento futuro de complicações crônicas do diabetes
- Durante a puberdade, pois há um aumento dos níveis de HbA1c neste período.

A frequência de testes de HbA1c na infância e na adolescência dependerá das disponibilidades locais e do nível de controle alcançado, podendo variar de dois a quatro por ano. É aconselhável que se tenha pelo menos uma avaliação de HbA1c por ano.

Os objetivos devem ser individualizados, e as metas mais baixas podem ser razoáveis com base na avaliação benefício-risco. Atenção especial deve ser dada ao risco de hipoglicemias. O Quadro 2 descreve as metas de controle segundo a ADA e ISPAD.

### Em idosos com diabetes

Nos pacientes idosos, o alvo da HbA1c deve ser individualizado (D).<sup>12</sup> Aqueles com boas condições clínicas e complicações microvasculares são os que, provavelmente, mais se beneficiariam de um controle glicêmico intensivo. No entanto, os riscos de um controle glicêmico intensivo, incluindo hipoglicemia, tratamentos concomitantes múltiplos, interações de medicamentos e seus efeitos colaterais, devem ser considerados na equação do risco-benefício.

Para adultos idosos, porém saudáveis, um nível de HbA1c < 7,5% estaria indicado. Idosos com condições clínicas mais complexas podem alcançar uma HbA1c < 8%.

Já em adultos idosos já fragilizados, indivíduos com esperança de vida limitada e outros, nos quais os riscos do controle glicêmico intensivo são maiores do que os benefícios potenciais, um nível de HbA1c de 8,5% pode ser mais apropriado.

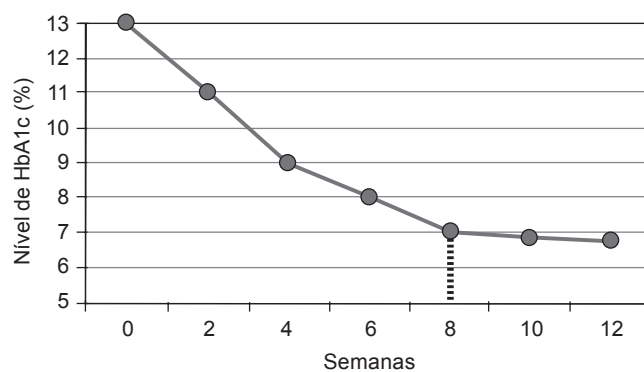
## Em gestantes com diabetes

Gestantes com diabetes apresentam risco aumentado de aborto espontâneo e de malformação congênita fetal (D).<sup>12,13</sup> A magnitude destes riscos depende, principalmente, do grau de controle metabólico do diabetes no período pré-concepcional e no primeiro trimestre da gestação. A mulher diabética que pretende engravidar deve ser encorajada a obter o melhor controle metabólico possível antes e durante a gestação. Os níveis de HbA1c recomendados para minimizar os riscos também são os menores possíveis, não devendo ultrapassar o limite de 1% acima do valor normal do método. Durante a gestação, a HbA1c não deve ser usada como parâmetro de avaliação para eventuais alterações da conduta terapêutica devido ao longo período necessário para que os níveis glicêmicos alterados possam se refletir nos níveis de HbA1c observados. Durante a gravidez, é muito mais importante o controle rígido dos níveis de glicemias de jejum e pós-prandiais do que dos níveis de HbA1c.

### Níveis de hemoglobina glicada | Tempo para retorno ao normal após normalização dos níveis de glicose sanguínea

Mesmo com tratamento adequado, os níveis de HbA1c não retornam ao normal imediatamente após a normalização dos níveis de glicose sanguínea, pois demoram de 8 a 10 semanas, aproximadamente, para serem totalmente estabilizados (B),<sup>11</sup> como mostra a Figura 7.

Isso significa que, para a avaliação da eficácia do tratamento, os níveis de HbA1c deverão ser avaliados somente 1 a 2 meses depois do início ou da modificação da terapia. Antes disso, os níveis de HbA1c não refletirão o verdadeiro efeito da mudança recente do tratamento, o qual poderá ser verificado pela avaliação dos níveis de glicose sanguínea, que reage mais rapidamente ao início ou à alteração da terapia.



**Figura 7** Taxa de redução de HbA1c em pacientes bem controlados com tratamento adequado. Adaptada de Chandalia HB, Krishnaswamy PR. Glycated hemoglobin. Current Science. 2002; 83(12):1522-32.<sup>11</sup>

**Quadro 2** Recomendações para o tratamento de crianças e adolescentes em todas as faixas etárias segundo ISPAD e ADA.<sup>12,14</sup>

		Jejum ou pré-prandial (mg/dℓ)	Pós-prandial (mg/dℓ)	Ao dormir	Hemoglobina glicada (%)
ISPAD	Ideal	65 a 100	80 a 126	80 a 100	< 6,05
	Ótimo	90 a 145	90 a 180	120 a 180	< 7,5
ADA	ADA	90 a 130	-	90 a 150	< 7,5



## Meta de < 7% de hemoglobina glicada | Quando aplicá-la

A meta de < 7% de hemoglobina glicada é aplicável a alguns métodos laboratoriais, mas não a todos os métodos disponíveis. Essa é uma questão muito importante: na realidade, a meta de se atingir um nível < 7% foi validada para o método utilizado no DCCT, baseado em diferenças na carga iônica (*high performance liquid chromatography* [HPLC] ou, em português, cromatografia líquida de alta eficiência [CLAE]).

Com o intuito de se evitarem problemas na interpretação dos níveis de HbA1c obtidos pelos diversos métodos laboratoriais, foi criado um projeto especial: o National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), disponível no [site <http://www.ngsp.org/prog/index.html>](http://www.ngsp.org/prog/index.html). Esse programa promove a padronização das determinações do teste de HbA1c com relação ao método utilizado no DCCT. Ao acessar o [site](http://www.ngsp.org/prog/index.html), escolha a opção Certified Methods/Labs UPDATED 11/08. Nessa opção, estão disponíveis a lista de métodos certificados pelo NGSP (opção: List of NGSP Certified Methods) e a lista de laboratórios clínicos também certificados pelo NGSP (opção: List of NGSP Certified Laboratories).

## Uso da hemoglobina glicada para o diagnóstico do diabetes

As recomendações da ADA quanto à utilização da HbA1c para fins diagnósticos define os seguintes pontos de corte para a interpretação dos resultados: níveis de HbA1c  $\geq 6,5\%$  caracterizam a presença de diabetes, enquanto níveis de HbA1c < 5,7% excluem o mesmo diagnóstico. Portanto, níveis intermediários entre 5,7 e 6,4% são indicativos de pré-diabetes, conforme mostra a Figura 8.<sup>12</sup>

A polêmica sobre o uso da HbA1c como parâmetro diagnóstico do diabetes e do pré-diabetes permanece longe de ser resolvida. Ainda existem aspectos importantes que precisam ser esclarecidos antes que essa proposta seja definitivamente incorporada às práticas médicas usuais na atenção ao diabetes. Do ponto de vista conceitual, o teste de HbA1c reflete efetivamente a média de controle glicêmico dos últimos 4 meses, sendo, portanto, um reflexo mais confiável da existência de hiperglicemia importante, em comparação com

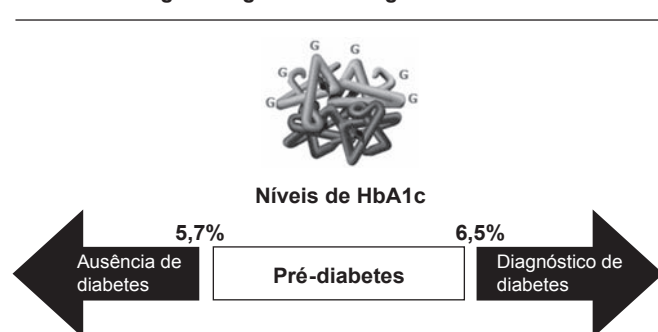
resultados pontuais dos testes de glicemia atualmente utilizados para a caracterização clínica e laboratorial do diabetes e do pré-diabetes.

De acordo com os conceitos tradicionalmente vigentes, os pontos de corte para a caracterização do pré-diabetes estão definidos entre 100 mg/dℓ e 125 mg/dℓ. Acima desse último valor estaria caracterizado o diabetes. Surge, então, a pergunta óbvia: não estaríamos utilizando padrões extremamente simplistas para o diagnóstico dessas condições, assim como resultados pontuais de glicemia, bastante sujeitos a variações intraindividuais que podem prejudicar a interpretação? O teste de HbA1c não seria um padrão diagnóstico mais confiável pelo fato de refletir a glicemia média dos 2 a 4 meses anteriores ao teste? Diante desse questionamento, como fazer a opção entre os testes pontuais de glicemia e o teste de HbA1c para fins diagnósticos? O estudo ADAG definiu as correlações entre os níveis de HbA1c e seus correspondentes valores de glicemia média em mg/dℓ e foi desenvolvido para simplificar a expressão dos resultados de HbA1c de uma maneira muito mais compreensível, tanto para o paciente quanto para o médico.<sup>8</sup>

Assim, do ponto de vista da comunicação médico-paciente, faz muito mais sentido expressar o resultado de um teste de HbA1c = 6,5% como equivalente a uma glicemia média estimada de 140 mg/dℓ. Ao incorporar-se o teste de HbA1c como recurso diagnóstico, deve-se ressaltar que os pontos de corte desse método que utiliza a glicemia média estimada diferem significativamente daqueles do método que utiliza os resultados de glicemias pontuais em mg/dℓ. O Quadro 3 resume os critérios diagnósticos e os correspondentes valores de HbA1c em termos de glicemia média estimada, de acordo com os resultados do estudo ADAG.<sup>8</sup>

No entanto, o debate não para por aqui. Um amplo estudo conduzido na Austrália,<sup>15</sup> o qual avaliou a utilidade da HbA1c para rastreamento e diagnóstico do diabetes na prática diária, mostrou que um resultado de HbA1c de 5,5% ou menos (e não 5,7%, como recomenda a ADA) exclui a presença de diabetes, enquanto um resultado de 7% ou mais (e não 6,5%, como recomenda a ADA) confirma o diagnóstico de diabetes. Esse estudo foi publicado *on-line* no *Diabetes Care* em 12 de janeiro de 2010.

### A hemoglobina glicada no diagnóstico do diabetes



Os pontos de corte mencionados referem-se à utilização de métodos laboratoriais certificados pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)<sup>2</sup>

**Figura 8** Níveis de corte para o uso da HbA1c no diagnóstico do diabetes.

**Quadro 3** Critérios diagnósticos e os correspondentes valores de HbA1c em termos de glicemia média estimada, conforme os resultados do estudo ADAG.

Nível de hemoglobina glicada (HbA1c)	Nível equivalente de glicemia média estimada	Interpretação diagnóstica do resultado
Acima de 6,5%	140 mg/dℓ	Presença de diabetes
Entre 5,7 e 6,4%	117 a 137 mg/dℓ	Presença de risco aumentado de desenvolvimento de diabetes (pré-diabetes)
Abaixo de 5,7%	117 mg/dℓ	Ausência de diabetes

Nathan DM *et al.* Translating the A1C assay into estimated average glucose values (ADAG). *Diabetes Care*. 2008; 31:1-6.<sup>8</sup>

## Implicações clínicas na interpretação dos resultados do teste de hemoglobina glicada

Tendo em vista a variabilidade dos métodos laboratoriais disponíveis e, conseqüentemente, a ampla faixa de variação de “valores normais”, é fundamental que o médico clínico tenha uma noção inteligente dos aspectos laboratoriais do teste de HbA1c. Somente assim, ele poderá esclarecer as próprias dúvidas junto ao laboratório clínico e, dessa maneira, acompanhar adequadamente e interpretar corretamente os resultados dos testes de HbA1c.

Com alguma frequência, os resultados do teste de HbA1c podem não estar compatíveis com a condição clínica do paciente e/ou com os seus níveis efetivos de glicemia nos diversos horários do dia. O Quadro 4 resume as principais condições clínicas que podem interferir no resultado do teste de HbA1c, dificultando sua correta utilização.<sup>7</sup>

**Quadro 4** Principais condições clínicas que podem interferir no resultado do teste de HbA1c.

Condições que promovem redução do valor real da HbA1c em função da diminuição do número de hemácias, dos níveis de hemoglobina e do hematócrito	
Anemias hemolíticas de diferentes etiologias Hemoglobinopatias (podem resultar em valores falsamente elevados ou diminuídos, conforme a metodologia aplicada) Comprometimento da medula óssea por radiação, toxinas, fibrose, tumores Deficiências nutricionais de ácido fólico, vitaminas B6 e B12	Hipertireoidismo Queimaduras graves, com perda de líquido proteico Leucemia Mieloma múltiplo Deficiência de eritropoetina secundária a comprometimento renal Intoxicação por chumbo Presença de grandes quantidades de vitamina C e E pode inibir a glicação da hemoglobina
Condições que promovem aumento do valor real da HbA1c	
Presença de hemoglobina carbamylada (hemoglobina quimicamente modificada e resultante da ligação da ureia à hemoglobina), ocorrendo em pacientes com insuficiência renal Deficiência nutricional de ferro pode provocar aumento significativo (> 2%) nos níveis de HbA1c	Presença de hemoglobina acetilada (hemoglobina quimicamente modificada e resultante da ligação do salicilato com a hemoglobina) ocorrendo em pacientes em uso de doses elevadas de ácido acetilsalicílico Condições que promovem aumento do número de glóbulos vermelhos e/ou do valor do hematócrito

**Quadro 5** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Os níveis de glicose sanguínea persistentemente elevados são tóxicos ao organismo por três mecanismos diferentes: mediante a promoção da glicação de proteínas, pela hiperosmolalidade e pelo aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula	<b>A</b>

(continua)

**Quadro 5** Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Níveis de HbA1c acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas	<b>A</b>
O teste de albumina glicada reflete a média dos níveis glicêmicos das últimas 2 a 3 semanas, enquanto o teste de HbA1c reflete a média dos níveis glicêmicos dos últimos 4 meses	<b>B</b>
A utilidade clínica do teste de frutossamina não está bem estabelecida, sendo esse recurso, geralmente, recomendado em situações nas quais o teste de HbA1c apresente algum problema. Além disso, não há estudos que demonstrem a utilidade do teste como marcador do desenvolvimento de complicações relacionadas com o diabetes	<b>D</b>
Mais recentemente, a Sociedade Brasileira de Diabetes estabeleceu a meta de HbA1c menor que 7% para caracterização do bom controle glicêmico	<b>D</b>
A variabilidade glicêmica, caracterizada pela amplitude de variação dos níveis glicêmicos nos diversos horários do dia, constitui-se em um fator de risco isolado e independente dos níveis médios de glicemia em termos de potencial de risco para a função endotelial, favorecendo as complicações cardiovasculares no paciente diabético	<b>B</b>
Os modelos teóricos e os estudos clínicos sugerem que um paciente em controle estável apresentará 50% de sua HbA1c formada no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior a este e os 25% remanescentes no terceiro ou quarto mês antes do exame	<b>B</b>
Os testes de HbA1c devem ser realizados, pelo menos, duas vezes ao ano para todos os pacientes diabéticos e quatro vezes por ano (a cada 3 meses) para pacientes que se submeterem a alterações do esquema terapêutico ou não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente	<b>D</b>
As metas ideais para a HbA1c em crianças e adolescentes ainda não estão rigidamente determinadas, diferentemente do que ocorre com os indivíduos adultos. Para essa definição, devem ser levadas em consideração algumas condições, como idade e estado de crescimento e desenvolvimento, além do risco de hipoglicemia	<b>D</b>
Em idosos, a definição da meta de HbA1c deve levar em consideração os riscos de um controle glicêmico intensivo, incluindo hipoglicemia, tratamentos concomitantes múltiplos; interações dos medicamentos e os seus efeitos colaterais devem ser considerados na equação do risco-benefício	<b>D</b>

(continua)

Quadro 5 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Gestantes com diabetes apresentam risco aumentado de aborto espontâneo e de malformação congênita fetal. A magnitude destes riscos depende, principalmente, do grau de controle metabólico do diabetes no período pré-concepcional e no 1º trimestre da gestação	<b>D</b>
Os níveis de HbA1c não retornam ao normal imediatamente após a normalização dos níveis de glicose sanguínea, demorando de 8 a 10 semanas, aproximadamente, para serem totalmente normalizados	<b>B</b>
Apesar de ter sido indicada para fins de diagnóstico do diabetes, a utilização da HbA1c no rastreio ou no diagnóstico da doença é uma opção diagnóstica com especificidade, porém, sem sensibilidade	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Progress in Hormone Research*. 2001; 56:1-22.
- Lang F. Hormones – Late complications of prolonged hyperglycemia (diabetes mellitus). In: Silbernagl S, Lang F. *Color atlas of pathophysiology*. New York: Thieme Stuttgart, 2000. p. 291.
- DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352:837-53.
- Abe M, Matsumoto K. Glycated hemoglobin or glycated albumin for assessment of glycemic control in hemodialysis patients with diabetes? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4:482-3. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/580573>>. Acesso em: 21/11/2008.
- American Diabetes Association. Fructosamine Test. Disponível em: <[http://professional.diabetes.org/Disease\\_Backgrounder.aspx?TYP=6&MID=262](http://professional.diabetes.org/Disease_Backgrounder.aspx?TYP=6&MID=262)>. Acesso em: 21/11/2008.
- Pimazoni Netto A, Wajchenberg BL, Eliaschewitz FG *et al*. Novas diretrizes da SBD para o controle glicêmico do diabetes tipo 2 – Posicionamento oficial SBD. *Revista Brasileira de Medicina*. 2007 set; 4(supl 4).
- Nathan DM *et al*. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31:1-16.
- Ceriello A *et al*. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008; 57:1349-54.
- Monnier L, Colette C. Glycemic variability. Should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008; 31(suppl 2):S150-S4.
- Chandalia H, Krishnaswamy PR. Glycated hemoglobin. *Current Science*. 2002; (83)12:1522-32.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(suppl 1):S1-S94.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174:1343-53.
- Nambam B, Hirsch IB, Danne T *et al*. Lowering targets for hemoglobin A1c in children with type 1 diabetes: raising the bar. *Pediatric Diabetes*. 2015; 16:16-21.
- Hemoglobin A1C (HbA1c) may be useful for diabetes screening and diagnosis in routine clinical practice, according to the results of a new study. *Diabetes in Control*. 2010; 506. Disponível em: <[http://www.diabetesincontrol.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=8868&catid=1&Itemid=17](http://www.diabetesincontrol.com/index.php?option=com_content&view=article&id=8868&catid=1&Itemid=17)>

# Memória Metabólica e Epigenética

## Memória metabólica

O termo *memória metabólica* foi usado pela primeira vez por Engerman e Kern para se referir ao efeito deletério prolongado da hiperglicemia; a expressão foi cunhada após os autores observarem a progressão da retinopatia em cães diabéticos com bom controle glicêmico, depois desses animais passarem mais de 2 anos com um controle glicêmico inadequado.<sup>1</sup>

O termo foi retomado quando da revisão dos pacientes que fizeram parte do *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT), estudo realizado entre 1983 e 1993 que randomizou pessoas com diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 para o tratamento convencional (pacientes mantiveram HbA1c média de 9,1% ao longo de 6,5 anos) ou para o tratamento intensivo (mantiveram HbA1c média de 7,2%). Desde 1993, os pacientes mantiveram-se no estudo observacional *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) e foram orientados a manter o tratamento intensivo. Dessa maneira, nos anos subsequentes, a HbA1c média dos dois grupos de tratamento igualou-se. Apesar disso, nos primeiros 4 anos de seguimento do EDIC, as menores frequências das complicações crônicas observadas no grupo de tratamento intensivo durante o DCCT até se acentuaram, o que evidenciou o efeito duradouro de um bom controle metabólico sobre a evolução das complicações crônicas, fenômeno aqui chamado de memória metabólica, o qual durou pelo menos 10 anos.<sup>2</sup>

No estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), que comparou os resultados do tratamento intensivo *versus* o tratamento convencional em pessoas com DM tipo 2, também foram observados benefícios prolongados do controle glicêmico intensivo após o final da intervenção, o que foi chamado de efeito legado.<sup>3</sup>

Entre as vias bioquímicas ativadas pela hiperglicemia, a via dos produtos finais de glicação avançada pode explicar os efeitos deletérios prolongados da hiperglicemia.

## Produtos finais de glicação avançada

A hiperglicemia é o principal fator etiopatogênico das complicações crônicas do DM. A glicose contém um grupamento aldeído capaz de reagir não enzimaticamente com o grupamento amino das proteínas, levando à formação dos produtos de Amadori, dos quais o mais conhecido é a HbA1c. Outras reações ocorrem a partir deste ponto para produzir um grupo

de compostos denominados produtos finais de glicação avançada (AGE, *advanced glycation end-products*), que se ligam irreversivelmente às proteínas.

Acreditava-se, inicialmente, que os AGE se originavam da reação entre glicose e proteínas extracelulares, mas posteriormente se verificou que a taxa de formação de AGE a partir da glicose é muito menor do que a taxa de formação de AGE a partir de precursores dicarbonil derivados de glicose produzidos no meio intracelular, tais como o glioxal, resultante da auto-oxidação intracelular da glicose, e o metilglioxal, resultante da fragmentação do gliceraldeído-3-fosfato. Esses compostos reagem com o grupamento amino de proteínas intra e extracelulares para formar os AGE.

A produção intracelular de precursores de AGE lesam as células por três diferentes mecanismos:

- Modificação de proteínas intracelulares
- Difusão para fora das células e modificação de proteínas de matriz extracelular, como o colágeno e a laminina, que têm sua estrutura, função e *turnover* comprometidos
- Difusão para fora das células e modificação de proteínas circulantes, como a albumina.<sup>4</sup>

Os AGE são reconhecidos pelo receptor para AGE (RAGE), o qual medeia a formação de espécies reativas de oxigênio, ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B e transcrição de genes associados ao estresse inflamatório, ativação plaquetária, migração de monócitos para a parede arterial, vasoconstrição e angiogênese.<sup>5</sup>

A glicação de proteínas de meia-vida longa, como aquelas presentes na estrutura das artérias e dos glomérulos, pode ser uma das explicações para os efeitos deletérios persistentes da hiperglicemia. Genuth *et al.* mediram os AGE no colágeno da pele de participantes do DCCT que continuaram a ser acompanhados no EDIC e mostraram que os AGE se correlacionaram com o risco de progressão da retinopatia e da nefropatia diabéticas do final do DCCT até os 10 anos seguintes, mesmo após o ajuste para os valores de HbA1c.<sup>6</sup>

Mais recentemente, modificações na cromatina têm sido reconhecidas como capazes de perpetuar as complicações diabéticas, uma vez que diversos estudos já mostraram que períodos de hiperglicemia resultam em anormalidades permanentes, incluindo expressão gênica aberrante. Essa habilidade de sustentar as complicações mesmo na ausência da hiperglicemia evoca os mecanismos epigenéticos, que serão explicados a seguir.

## Epigenética

As modificações epigenéticas já são aceitas como relevantes na patogênese das doenças crônicas não transmissíveis e também na patogênese das complicações crônicas do DM.<sup>7,8</sup>

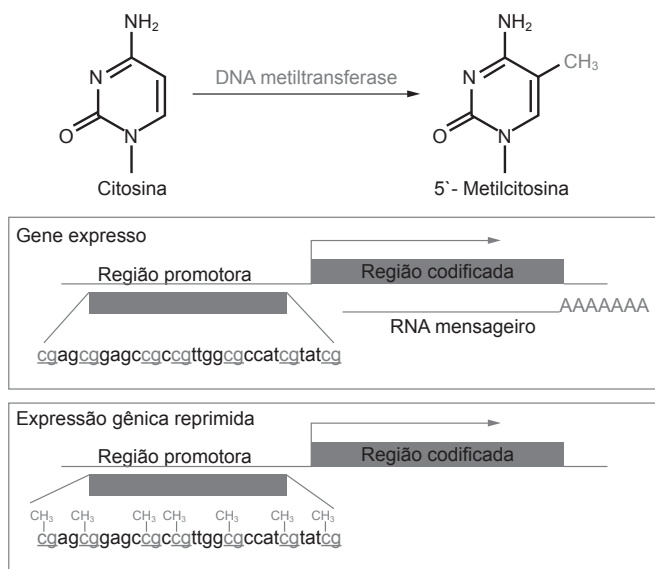
O termo epigenética foi cunhado pelo cientista britânico Conrad Waddington nos anos 1940, integrando a palavra *epi-gensis* (estudo da diferenciação e crescimento embriológicos) com a palavra genética, para designar interações dos genes com o meio ambiente que influenciam o desenvolvimento embriológico. Desde então, a definição de Waddington evoluiu, especialmente na tentativa de contemplar aspectos moleculares, e, recentemente, Skinner *et al.* propuseram como definição de epigenética (inclusive o uso do prefixo *epi* como *ao redor do DNA*) “fatores moleculares e processos que ocorrem ao redor do DNA, que são estáveis durante a mitose e regulam a atividade do genoma independentemente da sequência de DNA”. Os fatores moleculares e processos atualmente conhecidos são três: metilação de citosinas do DNA, modificações em aminoácidos das proteínas que se agregam ao DNA (as histonas) e os RNA não codificantes (os microRNA ou miRNA).<sup>9</sup>

A metilação do DNA é uma modificação química (adição de um grupamento CH<sub>3</sub>) que, em mamíferos, ocorre predominantemente nas citosinas que fazem parte de dinucleotídeos CpG (citosina localizada ao lado de uma guanina). A metilação ocorre pela ação de enzimas DNA metiltransferases e é um processo dinâmico que sofre reprogramação durante a gametogênese e nas primeiras fases da embriogênese, participando de processos celulares normais, como o *imprinting* genômico e a inativação do gene X nas mulheres. Aproximadamente 4% das citosinas no genoma humano são metiladas, sendo que a metilação é tecido-específica e geneticamente determinada.<sup>10</sup> Metilação e desmetilação anormais podem ocorrer também durante o desenvolvimento de neoplasias e explicar a secreção ectópica de hormônios por certos tumores; tumores carcinoides, por exemplo, podem ter o gene *POMC*, que codifica a pró-opiomelanocortina, desmetilado, o que explica a secreção ectópica de ACTH e o consequente desenvolvimento de síndrome de Cushing.<sup>11</sup>

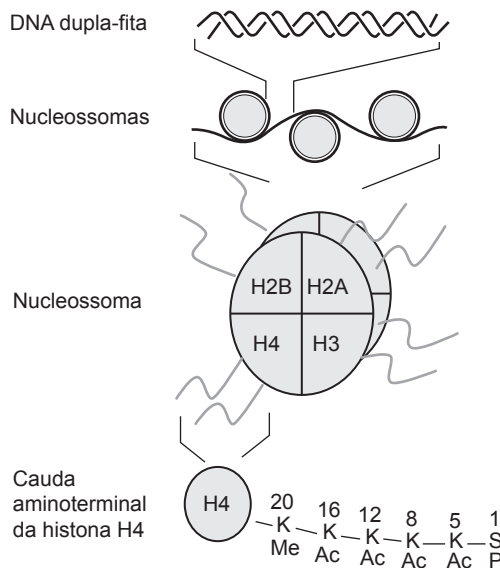
Os genes que estão sendo expressos em determinada célula apresentam a sua região promotora (região onde se liga a maquinaria de síntese de RNA mensageiro) desmetilada, enquanto genes não expressos apresentam as citosinas de dinucleotídeos CpG na região promotora metiladas, o que impede a síntese de RNA mensageiro e, portanto, a síntese proteica (Figura 1).

Com relação às modificações nas histonas, é preciso inicialmente mencionar que, nas células eucariontes, o nucleossomo é a unidade básica que se repete na cromatina. Ele é formado por um octâmero composto por duas moléculas de cada uma das histonas (H2A, H2B, H3 e H4) e por 146 pares de base de DNA que dão a volta nas histonas. Cada uma das histonas apresenta uma cauda aminoterminal composta por 20 a 40 aminoácidos que, quando sofrem modificações pós-traducionais frequentemente reversíveis (acetilação ou desacetilação, fosforilação, metilação, entre outras) (Figura 2), modulam a expressão gênica por promoverem mudanças na conformação do DNA.

Entre as enzimas envolvidas nesses processos, estão as histonas acetiltransferases (HAT) e as histonas desacetilases (HDAC). As HAT promovem a acetilação (adição de um grupamento COCH<sub>3</sub>) na porção aminoterminal das lisinas nas



**Figura 1** DNA metiltransferases são as enzimas que promovem a adição de um radical metil (CH<sub>3</sub>) na posição 5’ das citosinas para formar a 5’-metilcitosina. Genes que estão expressos em uma determinada célula têm as citosinas de suas regiões promotoras não metiladas. Por outro lado, a metilação de citosinas que fazem parte de dinucleotídeos CG na região promotora reprime a expressão gênica.



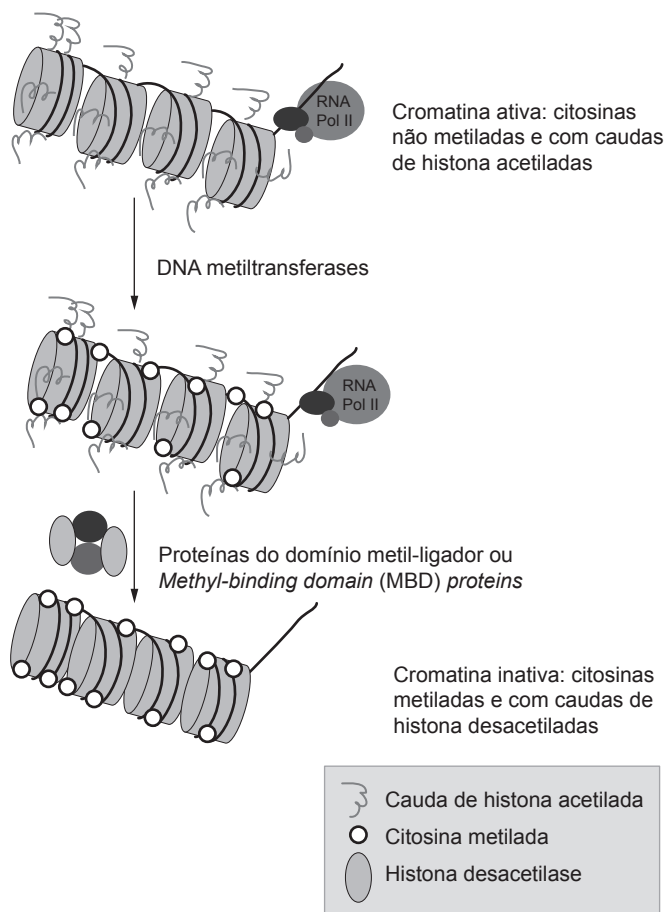
**Figura 2** Estrutura do nucleossoma, um octâmero composto por duas moléculas de cada uma das histonas (H2A, H2B, H3 e H4) e por 146 pares de base de DNA. Os aminoácidos das histonas aminoterminal das histonas podem sofrer modificações, como acetilação, metilação e fosforilação, que alteram a estrutura da cromatina, aumentando ou diminuindo a expressão gênica. K: lisina; S: serina; Me: metilação; Ac: acetilação; P: fosfato.

histonas H3 e H4, possibilitando a formação de eucromatina (estado da cromatina em que o DNA está menos compactado); já as HDAC desacetilam as histonas nas mesmas localizações, levando à formação de heterocromatina (estado da cromatina em que o DNA está mais compactado).

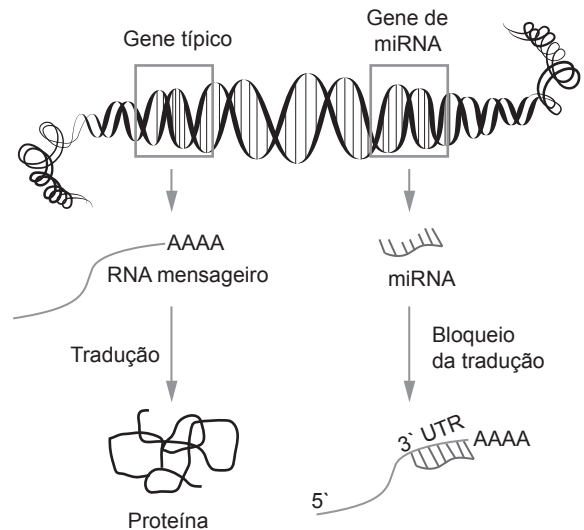
A cromatina ativa é desmetilada e acetilada, apresentando uma estrutura aberta, o que possibilita o acesso da maquinaria transcricional (RNA polimerase e fatores de transcrição). A metilação de citosinas em dinucleotídeos CpG é capaz de recrutar um complexo de proteínas chamado *methylcytosine-binding proteins* (MBP), que por sua vez, recrutam HDAC. A desacetilação das histonas determina o silenciamento gênico, na medida em que torna a estrutura da cromatina mais compacta, inacessível à maquinaria necessária para a transcrição gênica (Figura 3).

Enquanto a metilação das citosinas sempre está associada ao silenciamento gênico, a metilação das histonas tem a capacidade de promover tanto a formação de heterocromatina quanto de eucromatina, inativando ou ativando genes, respectivamente. O efeito da metilação dependerá do aminoácido modificado e do grau de metilação, ou seja, mono, di ou trimetilação. A mono, di ou trimetilação em diferentes resíduos de lisina das histonas são catalisadas pelas enzimas chamadas histonas metiltransferases (HMT).<sup>12</sup>

Os miRNA são RNA não codificantes, ou seja, ao contrário dos RNA mensageiros (mRNA), os miRNA não são traduzidos em proteínas. Eles se constituem em uma classe de RNA pequenos (de 19 a 25 nucleotídeos) que funcionam como reguladores negativos da expressão gênica (Figura 4).



**Figura 3** As citosinas metiladas pela ação de DNA metiltransferases recrutam um complexo de proteínas (*methylcytosine-binding proteins*, MBP) que, por sua vez, recrutam histonas desacetilases (HDAC), enzimas capazes de retirar o radical acetil das histonas e determinar o silenciamento gênico secundário à compactação da cromatina.



**Figura 4** Diferentemente dos RNA mensageiros, os quais são traduzidos em proteínas, os microRNA (miRNA) não dão origem a proteínas, e sim regulam negativamente a expressão gênica de seus RNA mensageiros-alvo, impedindo que os mesmos sejam traduzidos em proteínas.

A maioria dos “genes” que dá origem a miRNA está em regiões intergênicas, mas alguns se localizam em íntrons de genes conhecidos.

Os miRNA são sintetizados como transcritos primários longos que são cortados ainda no núcleo por uma RNase chamada Droscha, para formar moléculas intermediárias, os pré-miRNA; esses serão exportados para o citoplasma, onde sofrerão clivagem por uma segunda RNase, a Dicer, para formar os miRNA maduros.

Os miRNA ligam-se a sítios específicos na região 3' não traduzida (3'UTR, *untranslated*) nos mRNA-alvo, levando à inibição da tradução desses RNA por vários mecanismos: degradação completa dos mRNA, desestabilização do mRNA por clivagem ou desadenilação (retirada da cauda poli-A do mRNA) ou ligação na região 3'UTR e repressão direta da tradução.<sup>13</sup> Estima-se que os miRNA controlem a expressão de aproximadamente 60% dos genes e que cada miRNA possa regular até 200 espécies de mRNA.<sup>14</sup>

## Epigenética e memória metabólica

Um dos primeiros relatos associando modificações epigenéticas e alterações persistentes na expressão gênica demonstrou que células endoteliais transitoriamente expostas a altas concentrações de glicose apresentaram aumento na monometilação da lisina na posição 4 da H3 (H3K4Me1) pela enzima histona metiltransferase Set7 na região promotora do gene que codifica a subunidade p65 do NF-κB, levando à expressão sustentada de genes pró-aterogênicos responsivos a esse fator de transcrição. O padrão H3K4me1 favorece a ativação transcricional e também foi observado em camundongos não diabéticos expostos à hiperglicemia transitória até 6 dias após a normalização da glicemia.<sup>15</sup>

Antes disso, Miao *et al.* haviam demonstrado que, em monócitos da linhagem THP-1 em cultura expostos a altas concentrações de glicose, nove genes candidatos apresentaram

aumento na dimetilação da lisina 4 na H3 (H3K4Me2) em comparação às células expostas a concentrações normais de glicose, dos quais três tinham expressão gênica aumentada e quatro, expressão gênica diminuída. Em monócitos isolados de sangue periférico de pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, esses autores observaram aumento da dimetilação na lisina 9 da H3 (H3K9Me2) na região promotora do gene que codifica a interleucina (IL)-1A e do gene *PTEN* em comparação a monócitos de controles saudáveis, e levantaram a hipótese de que essas alterações serviriam de memória da história transcricional iniciada pela hiperglicemia crônica.<sup>16</sup>

Miao *et al.* também avaliaram o efeito de modificações epigenéticas em monócitos de 60 participantes do DCCT, dos quais 30 pacientes haviam sido submetidos, inicialmente, ao tratamento convencional e os outros 30, a princípio, ao tratamento intensivo. A acetilação da lisina 9 da H3 (H3K9Ac, associada ao aumento da expressão gênica) foi maior nos pacientes submetidos inicialmente ao tratamento convencional. Dentre as regiões promotoras enriquecidas em H3K9Ac, estavam aquelas nos genes associados principalmente à via de NF-κB, como os que codificam o fator de necrose tumoral e a IL-1A. Ao todo, 38 genes com regiões enriquecidas em H3K9Ac foram encontrados nos pacientes a princípio submetidos à terapia convencional. Quando os pacientes dos dois grupos foram combinados, o nível de H3K9Ac no DNA dos monócitos associou-se significativamente ao valor médio da HbA1c durante o DCCT e o EDIC.<sup>17</sup>

A hiperglicemia alterando a metilação do DNA foi demonstrada em modelos animais; Williams *et al.*<sup>18</sup> apontaram hipometilação genômica no fígado de ratos diabéticos 2 semanas após o início da hiperglicemia (modelo de DM tipo 1) e, paradoxalmente, hipermetilação do DNA no fígado de ratos diabéticos Zucker de 12 semanas de idade (modelo de DM tipo 2).<sup>19</sup>

Bell *et al.* avaliaram o perfil de metilação (metiloma) de DNA de portadores de DM tipo 1 com e sem nefropatia diabética e identificaram 19 sítios CpG que apresentaram correlação com o desenvolvimento da nefropatia. Dentre esses, destacou-se um sítio próximo ao *UNC13B*, gene previamente associado à nefropatia diabética.<sup>20</sup>

Estudo realizado com DNA extraído da saliva de portadores de DM tipo 1 e tipo 2 com mais de 10 anos de doença sem nefropatia diabética ou com doença renal crônica terminal em hemodiálise, mostrou que o padrão de metilação de 27.000 sítios CpG localizados em mais de 14.000 genes humanos é diferente, sendo que muitos dos sítios com diferenças significantes no padrão de metilação já haviam sido associados à nefropatia diabética em estudos prévios. Dentre os genes candidatos mais interessantes, os autores deram ênfase a *MYL9*, *MMP10*, *TIMP4* e *MTHFR*.<sup>21</sup>

Ko *et al.* analisaram o metiloma de DNA obtido de túbulos microdissecados de rins de pacientes com doença renal crônica por nefropatia diabética em relação a controles saudáveis; notaram-se diferenças significantes no perfil de metilação, especialmente em genes relacionados com a fibrose.<sup>22</sup>

O perfil global de metilação em DNA de leucócitos periféricos também foi comparado entre portadores de DM tipo 2 com e sem retinopatia diabética. Observaram-se níveis de metilação significativamente maiores nos pacientes com *versus*

sem retinopatia diabética, sendo que o metiloma foi um fator preditivo para retinopatia, independentemente da dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia e duração do DM.<sup>23</sup>

Finalmente, inúmeros estudos em modelos animais já demonstraram o envolvimento de miRNA na patogênese da nefropatia e da retinopatia diabética; recentemente, Argyropoulos *et al.* evidenciaram diferentes perfis de miRNA urinário entre grupos de pacientes em diferentes estágios de nefropatia diabética, o que poderá ter implicações clínicas para a estratificação de risco para essa complicação.<sup>24</sup>

Em um estudo com biopsia renal de portadores de DM tipo 2, Huang *et al.* mostraram o aumento na expressão dos miRNA miR-146a e miR-155 em relação ao rim de controles não diabéticos, sendo que a expressão do miR-155 se correlacionou com os valores de creatinina plasmática. Os autores mostraram ainda que, em células endoteliais glomerulares humanas expostas a altas concentrações de glicose e transfectadas com miméticos desses miRNA, houve aumento na expressão de fator de necrose tumoral, fator de crescimento transformante e NF-κB, todos implicados na patogênese da nefropatia diabética.<sup>25</sup>

Estudo experimental realizado com células endoteliais da retina evidenciou que os miRNA 15b e 16 estão diminuídos em células expostas a altas concentrações de glicose e o aumento da expressão dos mesmos protege essas células da apoptose induzida por hiperglicemia.<sup>26</sup> Em outro trabalho, Qing *et al.* avaliaram o perfil dos miRNA em soro de portadores de DM com retinopatia diabética e observaram que as concentrações de miR-21, miR-181c e miR1179 estavam mais elevadas nos pacientes com retinopatia proliferativa em relação aos pacientes com retinopatia não proliferativa.<sup>27</sup>

Os estudos expostos anteriormente evidenciam que, além das vias bioquímicas desencadeadas pela hiperglicemia, os mecanismos epigenéticos também participam da modulação da expressão gênica no estabelecimento das complicações crônicas do DM e podem explicar a memória metabólica. Ainda há, no entanto, muitos aspectos a serem investigados, tais como se modificações no estilo de vida, com a adoção de dietas saudáveis e exercícios físicos, poderiam reverter as alterações epigenéticas,<sup>28</sup> isso porque já se demonstrou que a metilação do DNA, por exemplo, é um processo dinâmico e os exercícios podem modificar o padrão de metilação do tecido adiposo e do tecido muscular.<sup>29,30</sup>

Um fator capaz de acrescentar complexidade ao entendimento das complicações diabéticas é que deve existir a *genética da epigenética* – variantes genéticas que predisõem a mais ou menos alterações epigenéticas frente a desarranjos metabólicos semelhantes.

## Referências bibliográficas

- Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes*. 1987; 36:808-12.
- Nathan DM for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014; 37:9-16.
- Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med*. 2008; 359:1618-20.
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Res*. 2010; 107:1058-70.

5. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414:813-20.
6. Genuth S, Sun W, Cleary P *et al*. Glycation and carboxymethyl-lysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. *Diabetes*. 2005; 54:3103-11.
7. Gao Q, Tang J, Chen J *et al*. Epigenetic code and potential epigenetic-based therapies against chronic diseases in developmental origins. *Drug Discov Today*. 2014; 19:1744-50.
8. Villeneuve LM, Natarajan R. Epigenetics of diabetic complications. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010; 5:137-48.
9. Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21:214-22.
10. Breiling A1, Lyko F. Epigenetic regulatory functions of DNA modifications: 5-methylcytosine and beyond. *Epigenetics Chromatin*. 2015; 8:24.
11. Newell-Price J. Proopiomelanocortin gene expression and DNA methylation: implications for Cushing's syndrome and beyond. *J Endocrinol*. 2003; 177:365-72.
12. Marks P, Rifkind RA, Richon VM *et al*. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nat Rev Cancer*. 2001; 1:194-202.
13. Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005; 6:376-85.
14. Liang R, Bates DJ, Wang E. Epigenetic control of microRNA expression and aging. *Curr Genomics*. 2009; 10:184-93.
15. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D *et al*. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med*. 2008; 205: 2409-17.
16. Miao F, Wu X, Zhang L *et al*. Genome-wide analysis of histone lysine methylation variations caused by diabetic conditions in human monocytes. *J Biol Chem*. 2007; 282:13854-63.
17. Miao F, Chen Z, Genuth S *et al*. Evaluating the role of epigenetic histone modifications in the metabolic memory of type 1 diabetes. DCCT/EDIC Research Group. *Diabetes*. 2014; 63:1748-62.
18. Williams KT, Garrow TA, Schalinske KL. Type I diabetes leads to tissue-specific DNA hypomethylation in male rats. *J Nutr*. 2008; 138:2064-9.
19. Williams KT, Schalinske KL. Tissue-specific alterations of methyl group metabolism with DNA hypermethylation in the Zucker (type 2) diabetic fatty rat. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28:123-31.
20. Bell CG, Teschendorff AE, Rakyan VK *et al*. Genome-wide DNA methylation analysis for diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Med Genomics*. 2010; 3:33.
21. Sapienza C, Lee J, Powell J *et al*. DNA methylation profiling identifies epigenetic differences between diabetes patients with ESRD and diabetes patients without nephropathy. *Epigenetics*. 2011; 6:20-8.
22. Ko YA, Mohtat D, Suzuki M *et al*. Cytosine methylation changes in enhancer regions of core pro-fibrotic genes characterize kidney fibrosis development. *Genome Biol*. 2013; 14:R108.
23. Maghbooli Z, Hossein-nezhad A, Larijani B *et al*. Global DNA methylation as a possible biomarker for diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; 31:183-9.
24. Argyropoulos C, Wang K, McClarty S *et al*. Urinary microRNA profiling in the nephropathy of type 1 diabetes. *PLoS One*. 2013; 8:e54662.
25. Huang Y, Liu Y, Li L *et al*. Involvement of inflammation-related miR-155 and miR-146a in diabetic nephropathy: implications for glomerular endothelial injury. *BMC Nephrol*. 2014; 15:142.
26. Ye EA, Steinle JJ. miR-15b/16 protects primary human retinal microvascular endothelial cells against hyperglycemia-induced increases in tumor necrosis factor alpha and suppressor of cytokine signaling 3. *J Neuroinflammation*. 2015; 12:44.
27. Qing S, Yuan S, Yun C *et al*. Serum miRNA biomarkers serve as a fingerprint for proliferative diabetic retinopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2014; 34:1733-40.
28. Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia*. 2015; 58:443-55.
29. Rönn T, Volkov P, Davegårdh C *et al*. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet*. 2013; 9:e1003572.
30. Barrès R, Yan J, Egan B *et al*. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell Metab*. 2012; 15:405-11.





## Parte 2

# Complicações, Doenças Relacionadas e Decorrentes do Diabetes Mellitus



# Diagnóstico da Doença Coronariana Silenciosa

## Introdução

Embora diretrizes nacionais e internacionais classifiquem portadores de diabetes *mellitus* (DM) na categoria de alto risco para doença cardiovascular (DCV), o risco de desfechos cardiovasculares de curto prazo nessa população é extremamente variável.<sup>1-5</sup> Um dos grandes desafios é identificar indivíduos assintomáticos, mas que apresentem risco elevado de desfechos cardiovasculares e beneficiem-se de tratamentos mais agressivos em relação ao controle dos fatores de risco e possivelmente revascularização do miocárdio.

## Avaliação do risco com base em parâmetros clínicos e laboratoriais

Em geral, o DM adianta em 15 anos a idade para a ocorrência de DCV. Desse modo, homens e mulheres diabéticos tipos 1 e 2, com idades respectivamente superiores a 40 e 50 anos geralmente apresentam risco de eventos coronarianos > 2% ao ano.<sup>2,5</sup> O risco de evento cardiovascular ou morte será extremamente elevado quando houver diagnóstico clínico de DCV, ou seja, já ter havido infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório, angina do peito, dispneia de origem isquêmica (equivalente anginoso), claudicação intermitente ou doença da aorta. No Quadro 1, encontram-se descritos fatores clínicos que indicam risco elevado de DCV no DM.

### Quadro 1 Fatores de risco clínico para DCV em diabéticos.

Manifestação clínica prévia de doença aterosclerótica: doença coronariana, cerebrovascular ou vascular periférica
Sexo feminino: risco relativo aumenta 5 vezes
Idade > 40 anos nos homens e > 50 anos nas mulheres
Duração elevada do diabetes; para cada 10 anos de diagnóstico, o risco aumenta 86% segundo o estudo de Framingham
Doença renal (perda de proteína na urina, perda de função renal)
Neuropatia diabética autônômica
Fatores de risco: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, aterosclerose precoce na família e síndrome metabólica
Fibrilação atrial apresenta risco elevado de AVC embólico

Escores de risco de Framingham e Ferramenta UKPDS para avaliação do risco.

O grupo de Framingham desenvolveu um algoritmo para predição de eventos cardiovasculares (coronarianos, morte, AVC, insuficiência vascular periférica e insuficiência cardíaca) em indivíduos assintomáticos que pode ser aplicado para pacientes diabéticos.<sup>3</sup> Este escore de risco global é importante, pois aumenta o poder preditivo para outras doenças graves, além da doença arterial coronariana (DAC), a qual frequentemente afeta indivíduos com diabetes. É importante enfatizar que o risco determinado por essa escala avalia um período de apenas 10 anos, e, principalmente em indivíduos < 40 anos, dificilmente ela indicará um risco > 20% em 10 anos (alto risco). Outra ferramenta para avaliar-se o risco de DAC em diabéticos tipo 2 é o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine, que considera não só idade, lipídios, tabagismo e pressão arterial, mas utiliza também a duração do diabetes e seu controle por meio da hemoglobina glicada (HbA1c) e existência ou não de proteinúria.<sup>4</sup>

## Avaliação do risco por exames cardiovasculares

### Testes de estresse para a detecção de isquemia miocárdica e aterosclerose subclínica | Calcificação da artéria coronária

Sobrecarga ventricular esquerda, ondas “Q” e isquemia miocárdica ao eletrocardiograma (ECG) indicam risco elevado de eventos cardiovasculares no DM,<sup>5</sup> contudo esse exame é pouco sensível. Infelizmente, ainda não existe consenso sobre quais testes devem ser realizados para a detecção da DAC subclínica e/ou assintomática em diabéticos. As recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) para pesquisa da isquemia miocárdica silenciosa são muito conservadoras.<sup>1</sup> A ADA sugere a pesquisa de isquemia miocárdica (IMi), por meio do teste ergométrico, em diabéticos que mostrem sintomas cardíacos típicos (dor precordial, dispneia), sintomas atípicos ou apresentem ECG de repouso alterado e em indivíduos assintomáticos com diagnóstico de doença vascular periférica ou carotídea ou que tenham mais de 35 anos. Recomenda também a sedentários que desejem começar um programa de atividades físicas de alta intensidade. Infelizmente, a sensibilidade da ergometria para a detecção da IMi é ruim

mesmo nessa população de risco relativamente elevado.<sup>6</sup> É importante enfatizar que cerca de um em cada cinco diabéticos apresentará IMi silenciosa e um em cada 15 será grave quando testes mais sensíveis, como cintigrafia miocárdica ou ecocardiograma de estresse, são utilizados. A detecção de IMi nesses exames implica risco de eventos coronarianos que varia de 4,7 a 13,8% por ano em indivíduos não tratados. Obviamente, esse risco será maior quanto maior for a área isquêmica do ventrículo esquerdo (geralmente > 10%). Um fato preocupante é que, mesmo na ausência de IMi, a taxa de eventos coronarianos graves em diabéticos após 2 anos de seguimento é > 1,5% ao ano.<sup>5,6</sup> Contudo, dados do estudo Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) avaliaram a importância da pesquisa da isquemia IMi silenciosa em 1.123 diabéticos tipo 2 assintomáticos submetidos a regimes mais intensivos de controle de fatores de risco para a aterosclerose do que o realizado nos estudos anteriores.<sup>7</sup> Os pacientes foram seguidos de 2000 até 2007 e randomizados para realizar ou não pesquisa de IMi silenciosa pela cintigrafia miocárdica. A idade média da população era de 60 anos e a duração do diabetes, cerca de 8 anos. Diferentemente dos estudos anteriores, as taxas anuais de eventos coronarianos foram de apenas 0,6% ao ano. Não houve diferença na taxa de eventos dos grupos randomizados para sofrerem *screening* da isquemia ou não. As taxas de eventos coronarianos variaram de 0,4 a 2,4% ao ano, dependendo da gravidade da isquemia miocárdica. Contudo, o valor preditivo positivo de uma isquemia moderada a grave foi de apenas 12%. Esses dados mostram que não há evidência completa de que a realização de exames que pesquisem a IMi de maneira rotineira irá modificar a história natural da DAC em diabéticos assintomáticos com seus fatores de risco controlados de modo adequado. Assim, destaca-se que os fatores de risco para a aterosclerose devem ser tratados de maneira intensiva nessa população mesmo na ausência de isquemia.

A detecção da aterosclerose subclínica representada pela calcificação da artéria coronária (CAC) detectada pela tomografia computadorizada (TC) é útil na avaliação do risco de eventos coronarianos no DM.<sup>5,6,8-11</sup> A CAC pode ser detectada sem injeção de contraste iodado e com baixa exposição à radiação. Quanto maior a CAC (escores de cálcio), maior a quantidade de placas de ateroma (carga de placa), maior a chance de IMi e maior o risco de morte e desfechos cardiovasculares. Em diabéticos, a CAC pode indicar tanto obstrução coronariana, que leva à isquemia, quanto existência de placas remodeladas não obstrutivas. É válido lembrar que, em diabéticos, diferentemente das pessoas que não apresentam essa doença, há maior proporção de placas obstrutivas não remodeladas, o que leva a eventos coronarianos agudos com infarto do miocárdio, angina instável e morte súbita. Wong *et al.* avaliaram a CAC pela tomografia computadorizada (TC) e a IMi pela medicina nuclear em 140 diabéticos com ou sem síndrome metabólica (SM) e 173 pessoas com SM. Independentemente de haver DM ou SM, escores de cálcio < 100 associaram-se a baixa taxa de isquemia miocárdica (cerca de 2%).<sup>8</sup> A ocorrência de DM e/ou SM associou-se a 13% de isquemia naqueles com CAC 100 a 399 vs. 3,6% na ausência dessas entidades. Já CAC ≥ 400 em portadores de DM e/ou SM associou-se à isquemia em 23,4% vs. 13,6% na ausência das mesmas. Anand *et al.* mostraram que cerca de 45% dos diabéticos tipo 2 assintomáticos para DAC, na faixa etária entre 30 e 65

anos, apresentavam CAC definida como escore de cálcio > 10 (n = 510).<sup>9</sup> No mesmo estudo, a isquemia miocárdica aumentava à medida que os escores de cálcio cresciam: 0, 18,4, 22,9, 48,3 e 71,4% para aqueles com escores de cálcio de 0 a 10, 11 a 100, 101 a 400, 401 a 1.000 e > 1.000, respectivamente (p < 0,0001). Nesse estudo, a ocorrência de CAC moderada (escores de cálcio 100 a 400), grave (400 a 1.000) e muito grave (> 1.000) correlacionou-se com um risco relativo de eventos cardiovasculares respectivamente 10, 40 e 58 vezes maior do que em diabéticos sem CAC em um período de 2 anos de seguimento. A CAC foi superior aos escores de Framingham e do UKPDS para a predição de eventos.

Recentemente, dados do estudo Prospective Evaluation of Coronary Artery Calcium in Predicting Cardiovascular Events in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes (PREDICT) confirmaram a importância da detecção da CAC em diabéticos assintomáticos para a identificação de indivíduos de alto risco para desfechos cardiovasculares.<sup>10</sup> Foram acompanhados prospectivamente 589 diabéticos por 4 anos. A CAC foi marcadora independente do risco de eventos.

As razões de dano relativas para os escores de cálcio no que se refere aos intervalos 0 a 10 de unidades Agatston (AU) foram de: 11 a 100, 5,4; 101 a 400, 10,5; 401 a 1.000, 11,9 e > 1.000, 19,8. As áreas sob a *receiver operator characteristic curve* (ROC) mostraram melhora da avaliação do risco clínico quando a CAC foi acrescentada.

Raggi *et al.*<sup>11</sup> avaliaram mais de 900 diabéticos e encontraram que a CAC > 1.000 indicou mortalidade de 9% em 5 anos em comparação com 1,1% naqueles sem CAC ou escore de cálcio < 10. Contudo, este estudo não avaliou desfechos como infarto do miocárdio.

A metanálise de Kramer *et al.* com diabéticos tipo 2 incluiu 8 estudos com 6.521 pacientes inicialmente assintomáticos nos quais ocorreram 802 eventos.<sup>12</sup> Os autores demonstraram que o risco relativo de mortalidade total ou eventos cardiovasculares, comparando-se o escore de cálcio ≥ 10 com < 10 foi de 5,47 (intervalo de confiança [IC] 95% 2,59 a 11,53, p < 0,001). A sensibilidade foi elevada (94%), porém com baixa especificidade (34%) do método. Esse achado corrobora o conceito de que mesmo os diabéticos com escore de cálcio baixo (< 10) apresentam menor risco de eventos cardiovasculares.

Dessa maneira, não há dúvida de que a CAC é útil tanto para a detecção de IMi quanto para a estratificação do risco de eventos coronarianos e morte em diabéticos assintomáticos. Entretanto, uma proposta que necessita ainda ser validada em estudos prospectivos é a do uso da determinação da CAC pela TC como exame de triagem para DCV em diabéticos. A cintigrafia ou o ecocardiograma de estresse seriam realizados em diabéticos assintomáticos que apresentassem escores de cálcio > 400 ou de 100 a 400 em SM, duração de DM > 10 anos ou microangiopatia.<sup>5</sup> O escore de cálcio poderia ser repetido após 5 anos caso seja zero, do contrário não deverá ser repetido. O quanto novos exames como a angiotomografia coronariana acrescentarão à simples determinação da CAC é objeto de estudos. Hadamitzky *et al.* avaliaram a eficácia da angiotomografia coronariana em prever eventos cardiovasculares em 140 diabéticos e 1.782 não diabéticos seguidos por 33 meses em média.<sup>13</sup> Os pacientes do estudo apresentavam sintomas atípicos para DAC ou outros fatores de risco. Os diabéticos

que exibiam carga de placa elevada, caracterizada por alto número de segmentos coronarianos com placas de atheroma (calcificadas ou não), tiveram cerca de três vezes mais eventos dos que os não diabéticos (1,8% vs. 0,5% ao ano). A carga de placas foi o melhor marcador de eventos coronarianos, mesmo ajustando-se para o escore de cálcio. O estudo FACTOR 64 avaliou se a angiotomografia de coronárias em diabéticos tipo 1 ou 2 assintomáticos poderia ser benéfica em reduzir eventos clínicos.<sup>14</sup> Incluíram-se pacientes com duração do diabetes de pelo menos 3 ou 5 anos. Os pacientes foram randomizados para realizar angiotomografia de coronárias ou não, sendo que o resultado da mesma era utilizado na condução clínica do paciente. Todos os pacientes foram submetidos a tratamento padrão dos fatores de risco, sendo que os médicos eram estimulados a alcançar metas terapêuticas segundo diretrizes vigentes na época (hemoglobina glicada < 7,0%, LDL-colesterol < 100 mg/dℓ e pressão sistólica < 130 mmHg). Os pacientes do grupo angiotomografia com coronárias normais eram mantidos no tratamento padrão. Os pacientes que apresentavam doença coronária leve proximal ou grave proximal ou distal ou escore de cálcio acima de 10 eram recomendados a serem tratados de maneira agressiva (LDL-colesterol < 70 mg/dℓ, HDL-colesterol > 50 mg/dℓ, triglicerídios < 150 mg/dℓ, hemoglobina glicada < 6,0% e pressão sistólica < 120 mmHg). Os pacientes com estenose grave eram submetidos à angiografia coronária invasiva, e a decisão sobre revascularização ficava a critério do médico assistente. Os pacientes com obstrução coronária moderada eram submetidos à pesquisa de isquemia miocárdica. No total, foram randomizados 900 pacientes, sendo 452 para o grupo angiotomografia, e o tempo médio de seguimento foi de 4 anos. A duração média do diabetes no grupo sem angiotomografia chegou a 13,5 anos e no grupo que realizou o exame, 12,3 anos. A taxa de eventos do desfecho primário (mortalidade total, infarto não fatal ou angina instável) não foi diferente entre os dois grupos, sendo de 6,2% (28 eventos) no grupo angiotomografia versus 7,6% (34 eventos) no grupo controle, *hazard ratio* (HR): 0,80 (IC 95% 0,49 a 1,32), *p* = 0,38. Não houve também diferença quanto ao desfecho secundário (eventos isquêmicos cardíacos maiores). De fato, a taxa de eventos observada foi abaixo do previsto para cálculo do tamanho amostral, o que pode ter interferido no resultado negativo do estudo. De todo modo, podemos concluir que pacientes diabéticos com seus fatores de risco bem controlados não tiveram benefício do *screening* com angiotomografia de coronárias como medida para reduzir eventos cardiovasculares.

No final de 2010, a Associação Americana do Coração e o Colégio Americano de Cardiologia manifestaram-se sobre o nível de evidências e o grau de recomendação para a pesquisa de isquemia miocárdica por métodos de imagem, pesquisa da CAC e uso da angiotomografia coronariana em indivíduos assintomáticos, inclusive nos portadores de diabetes.<sup>15</sup> A cintigrafia miocárdica pode ser considerada em diabéticos assintomáticos considerados de alto risco ou por associação de fatores de risco, por história familiar de DAC precoce ou por escore de cálcio > 400 (recomendação IIB nível de evidência C). Para indivíduos diabéticos assintomáticos com mais de 40 anos de idade, a determinação da CAC é um método razoável para avaliação do risco (recomendação IIa, nível de evidência B). A angiotomografia de coronária não é recomendada

na análise do risco em diabéticos (recomendação III nível de evidência C). Essa recomendação é válida mesmo após a publicação de estudos mais recentes.<sup>12-14</sup>

Calcificação da artéria coronária maior que 100 implicaria reduzir o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) < 70 mg/dℓ, em vez de < 100 mg/dℓ, a pressão arterial < 130/80 mmHg, além do uso de ácido acetilsalicílico (AAS). Se houver IMi, o paciente deverá ser encaminhado ao cardiologista. Por fim, é importante que, caso haja sintomas de isquemia, dor torácica e/ou dispneia, o paciente seja encaminhado para prova de isquemia ou cateterismo cardíaco, e não para TC.

## Risco cardiovascular no diabetes tipo 1

Diabéticos tipo 1, com o passar dos anos, apresentam maior risco de complicações cardiovasculares,<sup>16</sup> principalmente após os 40 anos de idade. Contudo, esse intervalo pode variar e dependerá do tempo de duração da doença, do aparecimento de nefropatia, da hipertensão arterial e do descontrole da glicemia. Mais recentemente, a obesidade e a SM associam-se a esse risco aumentado de DCV. Zgibor *et al.*<sup>17</sup> analisaram a importância dos escores clínicos na avaliação do risco de DAC em diabéticos tipo 1. Esses autores mostraram claramente que escores como UKPDS e o de Framingham subestimaram o risco de DAC no diabetes tipo 1. O algoritmo proposto por Bax *et al.*,<sup>5</sup> combinando a detecção da CAC com os testes, poderia ser também utilizado nessa população.

## Declaração

É importante enfatizar que as condutas propostas aqui são de opinião do autor e os níveis de evidência e recomendação são no máximo IIB. Ainda são necessários estudos prospectivos para testar o custo/efetividade das estratégias de *screening* sugeridas neste capítulo.

## Referências bibliográficas

1. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014; 37(suppl 1):S14-S80.
2. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB *et al.* The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2004; 27(3):704-8.
3. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117(6):743-53.
4. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI *et al.* The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical Science*. 2001; 101(6):671-9.
5. Bax JJ, Young LH, Frye RL *et al.* Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(10):2729-36.
6. Bax JJ, Inzucchi SE, Bonow RO *et al.* Cardiac imaging for risk stratification in diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(5):1295-304.
7. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA *et al.* Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301(15):1547-55.
8. Wong ND, Rozanski A, Gransar H *et al.* Metabolic syndrome and diabetes are associated with an increased likelihood of inducible myocardial ischemia among patients with subclinical atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2005; 28(6):1445-50.

9. Anand DV, Lim E, Hopkins D *et al.* Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *European Heart Journal.* 2006; 27(6):713-21.
10. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD *et al.* Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *European Heart Journal.* 2008; 29(18):2244-51.
11. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS *et al.* Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004; 43(9):1663-9.
12. Kramer CK, Zinman B, Gross JL *et al.* Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 346:f1654.
13. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T *et al.* Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2010; 33(6):1358-63.
14. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA *et al.* Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312(21):2234-43.
15. Greenland P, Alpert JS, Beller GA *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010; 56(25):e50-103.
16. Wajchenberg BL, Rassi N, Feitosa AC *et al.* Cardiovascular disease in type 1 diabetes mellitus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 2008; 52(2):387-97.
17. Zgibor JC, Piatt GA, Ruppert K *et al.* Deficiencies of cardiovascular risk prediction models for type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(8):1860-5.

# Retinopatia Diabética

## Introdução

A retinopatia diabética (RD) é umas das principais complicações relacionadas ao diabetes *mellitus* (DM) e a principal causa de cegueira em pessoas com idade entre 20 e 74 anos.<sup>1</sup> Aproximadamente 12% dos novos casos de cegueira legal, isto é, a diminuição da acuidade visual a um grau que impeça o exercício de atividades laborais, são causados pela RD. Após 20 anos de doença, mais de 90% dos diabéticos com o tipo 1 e 60% daqueles com o tipo 2 apresentarão algum grau de retinopatia. Na RD, a principal causa de perda visual é o edema macular, podendo estar presente desde as fases iniciais da retinopatia até em casos nos quais há doença proliferativa grave, acometendo 30% dos pacientes com mais de 20 anos de diabetes.<sup>2</sup> A forma proliferativa é aquela que se relaciona mais frequentemente com a perda visual grave, devido a eventos oculares potencialmente causadores de cegueira irreversível, como a isquemia retiniana difusa, incluindo a macular e o descolamento tracional de retina. Estima-se que em pacientes com RD proliferativa não tratada a taxa de evolução para a cegueira seja de 50%, em 5 anos.<sup>3-5</sup>

No Brasil, ainda não há pesquisas que demonstrem, com exatidão, a prevalência da RD. Porém, estudos realizados em diferentes regiões do país referem uma incidência de 24 a 39% de casos, sendo sua maior frequência em indivíduos residentes em regiões não metropolitanas.<sup>6-10</sup> Avaliando-se as estatísticas disponíveis, com percentuais adaptados de outros países, estima-se que aproximadamente 2 milhões de brasileiros tenham algum grau de RD, podendo-se presumir que uma parte importante desses indivíduos apresentará perda visual relacionada com a doença. O risco de cegueira pela RD pode ser reduzido a menos de 5% quando o diagnóstico é realizado em tempo adequado e o tratamento feito de modo correto, antes que alterações irreversíveis possam se instalar.<sup>11</sup>

## Importância do controle sistêmico

O tempo de duração do diabetes e o controle glicêmico são, respectivamente, os dois fatores mais importantes relacionados com o desenvolvimento e a gravidade da RD. É fundamental que seja feito o controle glicêmico adequado para a prevenção e diminuição das complicações relacionadas com a doença. O estudo norte-americano Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) comparou a terapia insulínica intensiva à insulino-terapia convencional em pacientes com DM tipo 1 (DM1). Os pacientes submetidos ao controle intensivo apresentaram redução de 76% no risco de desenvolvimento de retinopatia. Em pacientes com algum grau de retinopatia observou-se a

redução de 54% no risco de progressão da RD.<sup>12</sup> De maneira geral, a cada 1% de redução da hemoglobina glicada ocorre uma diminuição no risco de aparecimento da retinopatia de 35%, e de progressão de 39%.<sup>13</sup> Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), o estudo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrou a importância do controle intensivo da pressão arterial. Após 9 anos de acompanhamento e controle pressórico, diminuiu-se o risco de progressão da retinopatia em 47%. A análise do UKPDS demonstrou que, para cada decréscimo de 10 mmHg da pressão arterial sistólica, havia uma diminuição de 13% do risco de evolução para qualquer complicação microvascular.<sup>14</sup>

## Classificação

Os critérios para diagnóstico e caracterização da RD, assim como para a definição de tratamento com fotocoagulação a *laser*, baseiam-se nas definições e achados de duas importantes séries de estudos. O Diabetic Retinopathy Study (DRS – 1976 a 1979) estudou o papel da panfotocoagulação e definiu critérios diagnósticos para a RD proliferativa, enquanto o Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS – 1985 a 1997) determinou critérios atualmente utilizados referentes à RD não proliferativa e ao edema macular, assim como a utilização da fotocoagulação a *laser* nesses pacientes. Buscando menor fragmentação e maior padronização na classificação da RD, um grupo multidisciplinar, formado por oftalmologistas, endocrinologistas e epidemiologistas propôs, durante o International Congress of Ophthalmology (Sydney, 2002), uma classificação baseada na gravidade para a RD e para o edema macular, abrangendo os principais critérios definidos no DRS e no ETDRS.<sup>15</sup> A classificação internacional proposta encontra-se exposta nos Quadros 1 e 2.

## Diagnóstico, acompanhamento e tratamento

Em 2010, a Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (SBRV) emitiu o Parecer Oficial sobre a Retinopatia Diabética, com orientações sobre o diagnóstico, acompanhamento e tratamento da doença.<sup>16</sup>

As recomendações sobre o diagnóstico da RD, segundo o parecer da SBRV, classificadas de acordo com o grau de recomendação proposto pelas Diretrizes, encontram-se dispostas no Quadro 3.

Em pacientes diabéticos, o acompanhamento oftalmológico deve ser programado e rigorosamente cumprido, a fim de que a retinopatia seja tratada de maneira correta e antes que surjam

Quadro 1 Classificação da retinopatia diabética (A).<sup>15</sup>

Gravidade da retinopatia	Achados à oftalmoscopia sob dilatação pupilar
Sem retinopatia aparente	Sem alterações
Retinopatia diabética não proliferativa leve	Microaneurismas apenas
Retinopatia diabética não proliferativa moderada	Achados mais abundantes que na retinopatia não proliferativa leve, e menos abundantes que na retinopatia não proliferativa grave
Retinopatia diabética não proliferativa grave	Presença de um dos seguintes achados: mais de 20 hemorragias retinianas em cada um dos quatro quadrantes retinianos, ensilchamento venoso em dois quadrantes ou microanormalidades vasculares intrarretinianas em um quadrante
Retinopatia diabética proliferativa	Presença de neovasos e/ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana

Quadro 2 Classificação do edema macular (A).<sup>15</sup>

Gravidade do edema macular diabético	Achados à oftalmoscopia sob dilatação pupilar
Edema macular aparentemente ausente	Ausência de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior
Edema macular aparentemente presente	Presença de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior
Classificação do edema macular presente	
Edema macular leve	Algum grau de espessamento de retina ou exsudatos duros no polo posterior, porém distantes do centro foveal
Edema macular moderado	Espessamento de retina próximo ao centro da mácula, mas que ainda não atingiu seu centro
Edema macular grave	Espessamento de retina ou exsudatos duros atingindo o centro da mácula

Quadro 3 Testes de detecção de retinopatia.

Recomendações para a detecção de retinopatia	Grau de recomendação
A fotografia do fundo de olho é um bom método para diagnóstico da retinopatia	<b>A</b>
Oftalmoscopia indireta e biomicroscopia da retina, realizadas por pessoa treinada, são métodos aceitáveis	<b>B</b>
Dilatar as pupilas com tropicamida	<b>B</b>
Não há evidências que apontem o melhor método diagnóstico para a retinopatia diabética	<b>B</b>

Fonte: Adaptado de Morales PH, Lavinsky D, Vianello S *et al.* Parecer da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo. Retinopatia Diabética, 2010.<sup>16</sup>

sequelas irreversíveis. Frequentemente, mesmo pacientes com RD proliferativa grave podem ser assintomáticos, sendo fundamental que sejam feitas avaliações oftalmológicas periódicas.

Nos portadores de DM1, a RD geralmente inicia-se após 3,5 anos pós-puberdade. No caso do DM2, em locais com bom acesso à assistência à saúde, que proporcionem uma boa sobrevivência ao portador de diabetes, estima-se que 38% dos diabéticos já apresentem algum grau de RD à época do diagnóstico da doença sistêmica.

O consenso é de que se realize o acompanhamento de modo que os pacientes não alcancem as formas proliferativas graves da doença e, para tanto, o intervalo não deve ser superior a 1 ano, reduzindo-se esse tempo conforme a gravidade do caso (Quadro 4). Nas grávidas com retinopatia presente, é descrito que em 77,5% dos casos há progressão da retinopatia, chegando a 22,5% a indicação de fotocoagulação antes do parto, daí a necessidade de acompanhamento trimestral.

O tratamento da RD com a fotocoagulação permanece, em 2015, como o padrão-ouro para o tratamento da retinopatia proliferativa e possibilidade terapêutica no edema macular. A fotocoagulação impede a perda de visão em 90% dos casos, quando iniciada nas fases não proliferativa avançada ou proliferativa inicial. Para pacientes com retinopatia proliferativa de alto risco, a perda de visão grave (20/800 ou pior) é reduzida em 50% dos casos (Quadro 5). O estudo ETDRS demonstrou que o tratamento do edema macular clinicamente significativo (EMCS) com *laser* em *grid* ou focal/direto reduz o risco de baixa de visão em 50% comparado ao grupo-controle (24% para 12%).

Diversos tratamentos farmacológicos foram propostos para o EMCS, em destaque o uso de fármacos antiangiogênicos (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte) e corticosteroides (trian-

Quadro 4 Recomendações para o início do acompanhamento.

Recomendações para o início do acompanhamento	Grau de recomendação
Diabético tipo 1 deve iniciar o acompanhamento após a puberdade ou com 5 anos de doença	<b>B</b>
Diabético tipo 2 deve iniciar o exame oftalmológico junto com o diagnóstico do diabetes	<b>A</b>
O intervalo entre os exames é anual, podendo ser menor dependendo do grau de retinopatia ou maculopatia encontrada. É importante que nunca ultrapasse esse intervalo	<b>A</b>
Durante a gravidez, os exames devem ser trimestrais	<b>B</b>
Pacientes com queixa de perda de visão devem ser encaminhados para um oftalmologista com urgência	<b>B</b>
Tratamento com ácido acetilsalicílico (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study), 650 mg/dia: não há evidências de que o uso de ácido acetilsalicílico interfira na progressão da retinopatia	<b>B</b>

Fonte: Adaptado de Morales PH, Lavinsky D, Vianello S *et al.* Parecer da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo. Retinopatia Diabética, 2010.



Quadro 5 Recomendações clínicas para intervenções primárias e secundárias na retinopatia diabética.

Intervenção	Grau de recomendação	Recomendações clínicas
Controle glicêmico	<b>A</b>	Qualquer redução da HbA1c é vantajosa para o desenvolvimento ou progressão da RD. Em pacientes com RD, HbA1c < 7% é a ideal
Controle pressórico	<b>A</b>	Qualquer redução da pressão sistólica e/ou diastólica é vantajosa para inibir o desenvolvimento ou progressão da RD. Em pacientes com RD, a pressão sistólica < 130 mmHg é a ideal
Controle lipídico	<b>B</b>	Diminuição dos níveis de LDL-c reduz o risco de complicações macrovasculares e pode ser vantajosa para o edema macular diabético
Panfotocoagulação	<b>A</b>	Panfotocoagulação imediata é recomendada em pacientes com RD proliferativa, especialmente aqueles de alto risco
	<b>B</b>	RD proliferativa inicial menos grave (neovasos planos na retina sem sinais de alto risco) e RD não proliferativa grave podem ser observadas de perto, porém a panfotocoagulação é recomendada se houver dificuldade ou atraso no acompanhamento, sinais de progressão ou fatores de risco, especialmente em pacientes com DM2
Fotocoagulação macular focal/ <i>grid</i>	<b>A</b>	Tratamento com <i>laser focal/grid</i> recomendado em pacientes com edema de mácula clinicamente significativo. Tratamento deve ser guiado pela angiofluoresceinografia, e dificilmente será efetivo se houver isquemia macular importante
Vitrectomia	<b>B</b>	Vitrectomia precoce (três meses) é recomendada em pacientes com DM1 com hemorragia vítrea grave e RD proliferativa. Vitrectomia pode ser considerada em pacientes com RD proliferativa não responsiva à panfotocoagulação ou associada a tração envolvendo a mácula
	<b>B</b>	Vitrectomia pode ser vantajosa em casos selecionados de edema macular difuso não responsivo a outras terapias, especialmente na presença de tração vitreomacular
Corticosteroides intravítreos	<b>C</b>	Triancinolona intravítrea tem ação no tratamento do edema macular difuso. Estudo randomizado demonstrou inferioridade ao <i>laser</i> em 3 anos com o risco maior de catarata e aumento de pressão intraocular
Fármacos antiangiogênicos	<b>A</b>	Reduzem a neovascularização da retina e o edema de mácula. Estudos recentes demonstraram o benefício de sua utilização isoladamente e/ou associada à fotocoagulação, apresentando maior ganho visual que a fotocoagulação isolada no tratamento do edema macular

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Fonte: Adaptado de Morales PH, Lavinsky D, Vianello S *et al.* Parecer da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo. Retinopatia Diabética, 2010.

cinolona acetona, implante biodegradável de dexametasona e implante não biodegradável de fluocinolona), injetados diretamente na cavidade vítrea. O maior estudo clínico randomizado utilizando a triancinolona e comparando-a ao tratamento com fotocoagulação, utilizando o protocolo ETDRS modificado, não demonstrou maior eficácia dessa substância em relação ao *laser* ao final de 3 anos de acompanhamento, além de aumentar o risco de catarata e glaucoma nos pacientes submetidos a esse tratamento.<sup>17</sup> Por outro lado, estudos controlados utilizando o ranibizumabe evidenciaram, ao longo de 2 anos, melhores resultados visuais, tanto isoladamente quanto em associação à fotocoagulação a *laser*, quando comparado à fotocoagulação a *laser* isolada. Recentemente, o aflibercepte foi avaliado no tratamento do edema macular diabético. Estudo acompanhado durante 1 ano mostrou a superioridade de sua utilização em comparação à fotocoagulação a *laser* isolada.<sup>17-20</sup> Os antiangiogênicos constituem o padrão-ouro atual no tratamento do edema macular diabético. O ranibizumabe foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), em

2012, e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 2013, para o tratamento do edema macular diabético. O aflibercepte encontra-se aprovado pela FDA norte-americana desde 2014, para o edema diabético, e encontra-se em tramitação no Brasil. Em 2015, estudo multicêntrico do grupo DRCRNet mostrou semelhança entre os antiangiogênicos (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte) no tratamento do edema macular diabético, com leve vantagem na utilização do aflibercepte em pacientes com acuidade visual inferior a 20/50.<sup>21</sup> Nos EUA, foram aprovados, em 2014, os implantes intravítreos de dexametasona e fluocinolona acetona para o tratamento do edema macular.<sup>22-23</sup> Atualmente, os antiangiogênicos são utilizados, além do edema macular, na preparação pré-cirúrgica para a vitrectomia, diminuindo a atividade neovascular nos casos de RD proliferativa.

Casos em que a fotocoagulação não é eficaz, como nas trações vitreomaculares, hemorragias vítreas persistentes e descolamentos tracionais de retina acometendo a região macular, devem ser tratados cirurgicamente pela vitrectomia.

Considerando todos os casos cirúrgicos, a vitrectomia proporciona acuidade visual melhor que 20/100 em cerca de 80% dos casos. Os resultados funcionais dependem fundamentalmente da integridade pré-operatória da vasculatura retiniana e da complexidade anatômica do olho no pré-operatório. Um efeito importante da cirurgia vítrea é que mais de 90% dos casos se mantêm estáveis em longo prazo, se a cirurgia for bem-sucedida e não houver complicações nas primeiras semanas de pós-operatório.<sup>24</sup>

## Referências bibliográficas

- Klein R, Klein BEK. Epidemiology of eye disease in diabetes. In: Flynn Jr HW, Smiddy WE, editors. Diabetes and ocular Disease: past, present, and future therapies. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology. 2000; 19-61.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology*. 1984; 91:1-9.
- Beetham WP. Visual prognosis of proliferating diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1963; 47:611-19.
- Caird FI, Burditt AF, Draper GJ. Diabetic retinopathy: a further study of prognosis for vision. *Diabetes*. 1968; 17:121-3.
- Deckert T, Simonsen SE, Poulson JE. Prognosis of proliferative retinopathy in juvenile diabetics. *Diabetes*. 1967; 16:728-33.
- Taleb AC, Ávila M, Almeida R, Bicas H. As condições de saúde ocular no Brasil. 1ª ed. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia; 2007. p. 20-1.
- Taleb AC, Ávila M, Moreira H. As condições de saúde ocular no Brasil. 1ª ed. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia; 2009.
- Ramos SR, Sabbag FP, Busato D *et al*. Retinopatia diabética: estudo de uma associação de diabéticos. *Arq Bras Oftalmol*. 1999; 62:735-7.
- Foss MC, Paccola GMGF, Souza NV, Iazigi N. Estudo analítico de uma amostra populacional de diabéticos tipo II da região de Ribeirão Preto (SP). *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1989; 35(5):179-83.
- Escarião PH, Arantes TE, Figueiroa Filho NC, Urtiga RD, Florêncio TL, Arcoverde AL. Epidemiology and regional differences of diabetic retinopathy in Pernambuco, Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2008; 71(2):172-5.
- Ferris FL III. How effective are treatments for diabetic retinopathy? *J Am Med Assoc*. 1993; 269:1290-1.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
- Diabetes Control and Complication Trial. The absence of a glyce-mic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996; 45:1289-98.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS 33. *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
- Wilkinson CP, Ferris FL 3<sup>rd</sup>, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M *et al*. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110:1677-82.
- Morales PH, Lavinsky D, Vianello S *et al*. Parecer da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo – Retinopatia Diabética, 2010.
- Elman MJ, Bressler NM, Qin H, B4eck RW, Ferris FL 3<sup>rd</sup>, Friedman SM *et al*. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4):609-14.
- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, *et al*. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012; 119(4):789-801.
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO *et al*. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4):615-25.
- Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R *et al*. One-year outcome of the Da Vinci study of VEGF Trap Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 Aug; 119(8):1658-65.
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR *et al*. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015; 372(13):1193-203.
- Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS *et al*. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128(3):289-96.
- Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R *et al*. FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1892-903.
- Almeida R, Isaac DLC, Ávila M. Retinopatia diabética proliferativa. In: Avila M, Isaac D (Org.). Vitrectomia 20, 23 e 25G. 1ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2010. 1. p. 203-22.

# Neuropatia Diabética

## Introdução

Neuropatia diabética é o distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes diabéticos, quando excluídas outras causas de neuropatia (A).<sup>1-5</sup> Em geral, o acometimento patológico do sistema nervoso é muito amplo e, inúmeras vezes, bastante grave no diabetes *mellitus* (DM). A prevalência da neuropatia diabética alcança níveis elevados com a evolução temporal da doença, chegando geralmente a frequências de 50% de lesão neuropática em diferentes grupos de pacientes analisados nos âmbitos nacional e internacional. Entretanto, essa prevalência pode aumentar significativamente e atingir valores próximos a 100% de acometimento quando se utilizam métodos diagnósticos de maior sensibilidade, como os eletrofisiológicos (A).<sup>6-10</sup> Pode-se detectar distúrbio neurológico precocemente na evolução de DM do tipo 2 (DM2), muitas vezes desde o momento do diagnóstico, enquanto nos pacientes diabéticos do tipo 1 normalmente surge cinco ou mais anos após o diagnóstico, devendo-se realizar avaliação para tal complicação nestes momentos e depois anualmente por meio de testes que serão descritos posteriormente. É notório, então, que o acometimento neuropático dos pacientes seja geralmente precoce e de alta prevalência, a maioria constituindo-se em triopatia diabética – oftalmo, nefro e neuropatia – e sendo um importante problema de saúde, que ocasiona morbidade e mortalidade e piora significativamente a qualidade de vida por incapacitação e diminuição de sobrevida. Atualmente, não há dúvida de que o bom controle metabólico do diabetes reduz a frequência e a intensidade da lesão neurológica, conforme se demonstrou em importantes estudos prospectivos, os quais envolveram indivíduos diabéticos dos tipos 1 (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT]) e 2 (UK Prospective Diabetes Study [UKPDS]) (A).<sup>11-14</sup>

Nessa situação patológica, a lesão neurológica é extensa no organismo humano diabético, envolvendo amplamente todo o sistema nervoso periférico em seus componentes sensorimotor e autônomo, com clínica característica e concordante com as hipóteses patogênicas de natureza metabólica e/ou microvascular. Nos estudos que se têm realizado com grupos de pacientes diabéticos usando-se metodologia clínica rotineira, verifica-se predominância nítida da neuropatia sensorimotora. Entretanto, essa situação pode ocorrer em razão da metodologia empregada, já que os testes de função autonômica são de uso rotineiro mais difícil, envolvendo métodos e equipamentos mais sofisticados. Desse modo, o quadro clínico da neuropatia pode variar amplamente, desde formas assintomáticas até a presença de manifestações pouco específicas, somáticas e/ou autonômicas.

Como se mencionou anteriormente, o acometimento patológico na neuropatia diabética geralmente é amplo no organismo, apresentando-se de duas formas principais (A):<sup>15-25</sup>

- Polineuropatia sensorimotora simétrica
- Neuropatia autonômica (cardiovascular, respiratória, digestiva e geniturinária).

Menos frequentemente, a lesão neuropática é mais localizada, apresentando-se nas formas de:

- Mononeuropatia focal (tibiais, medianos e pares cranianos III, IV, VI e VII)
- Neuropatia multifocal radicular (geralmente, intercostal, toracoabdominal e lombar)
- Neuropatia multifocal multiplexos (localização variada)
- Plexopatia ou amiotrofia.

O diagnóstico das formas mais frequentes de neuropatia diabética baseia-se na caracterização do quadro clínico com os sintomas e sinais clínicos mais típicos e na realização de testes neurológicos. As principais manifestações clínicas de comprometimento somático são de dormência ou queimação em membros inferiores, formigamento, pontadas, choques, agulhadas em pernas e pés, desconforto ou dor ao toque de lençóis e cobertores e queixas de diminuição ou perda de sensibilidade tátil, térmica ou dolorosa. Ainda que a predominância de sintomas e sinais se localize nos membros inferiores, os membros superiores (mãos e braços) podem também ser afetados. É importante destacar que a ausência de sintomas e sinais de parestesia anteriormente mencionada não exclui a neuropatia, pois alguns pacientes evoluem direto para a perda total de sensibilidade. Os testes neurológicos básicos envolvem a avaliação de sensibilidade, pesquisa de reflexos tendinosos e medidas de pressão arterial (deitado e em pé) e de frequência cardíaca (A):<sup>26-46</sup>

- Avaliação de sensibilidades dolorosa (palito ou agulha), tátil (algodão ou monofilamento de Semmes-Weinstein 5,07 a 10 g), térmica (quente/frio) e vibratória (diapásio de 128 Hz ou bioestesiômetro)
- Pesquisa de reflexos tendinosos (aquileu, patelar e tricipital)
- Medida de pressão arterial sistêmica em posições deitada e ortostática (hipotensão postural: queda da pressão arterial sistólica > 20 mmHg 1 min após assumir posição ortostática)
- Frequência cardíaca de repouso: sugestiva de disautonomia cardiovascular quando o valor estiver acima de 100 bpm.

Outros testes neurológicos mais complexos e de difícil realização rotineira confirmam lesão neurológica, como:

- Avaliação de neurocondução, especialmente em membros inferiores, ou testes sensoriais quantitativos
- Testes da regulação autonômica cardiovascular: medidas do intervalo entre duas ondas R, manobra de Valsalva, teste postural passivo, arritmia sinusal respiratória e esforço isométrico
- Cintigrafia com metaiodobenzilguanidina e tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 11-c-hidroxi-fedrina: medidas diretas da integridade simpática cardíaca.

## Tratamento da neuropatia diabética

### Controle metabólico

Sem dúvida, o bom controle metabólico (A) do diabetes é o principal fator preventivo da neuropatia,<sup>11-14,47,48</sup> tanto inibindo o aparecimento de lesões, quanto sua intensidade e extensão no diabetes tipo 1 e reduzindo a progressão no diabetes tipo 2. Alguns estudos também sugerem que o bom controle metabólico pode melhorar a neuropatia já estabelecida.

Além disso, têm sido indicadas outras medidas terapêuticas, como o uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou agentes antioxidantes tais como o ácido alfa-lipoico, a benfotiamina e o ácido tióctico. O estudo SYDNEY 2, randomizado, duplo-cego controlado com 181 pacientes diabéticos, demonstrou benefícios nos sintomas neuropáticos positivos com o uso de ácido tióctico nas doses de 600 e 1.200 mg/dia.<sup>49</sup>

Tratamentos propostos com embasamento patogênico incluem o ácido  $\alpha$ -lipoico (age sobre a formação de espécies reativas de oxigênio), benfotiamina (previne o dano vascular no diabetes) e inibidores da aldose-redutase (reduz fluxo por meio da via do poli-ol). Uma vez que a base patológica geral das alterações no metabolismo, causadas pela hiperglicemia, é a produção de superóxidos pela cadeia de transporte mitocondrial de elétrons, que podem ser revertidos pela ativação da transcetolase, uma enzima dependente dos níveis de tiamina, a benfotiamina pode representar uma opção de terapêutica.<sup>50,51</sup> A ação da benfotiamina na polineuropatia diabética foi avaliada por diversos estudos. O estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, prospectivo e de fase III BENDIP foi o que apresentou a maior amostra inicial, 181 pacientes, o que permitiu a avaliação por intenção de tratamento, ao final, de 133 deles, utilizando escores de neuropatia e analisando a melhora da dor neuropática e de funções sensoriais.<sup>52</sup> A dosagem inicial da benfotiamina pode ser de até 600 mg ao dia, ao longo de 6 semanas e, então ser reduzida conforme a evolução do paciente.

Entretanto, para as medicações atualmente disponíveis ou em pesquisa, há a necessidade crescente de novos estudos com maiores amostras de pacientes para avaliar as medicações mais potentes ou combinações para a gestão da neuropatia diabética no intuito de maximizar o alívio da dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

## Tratamento dos sintomas e sinais da neuropatia sensorimotora

Especialmente em relação à dor neuropática, as principais opções terapêuticas para as parestesias e dores da neuropatia diabética (D) são:<sup>48,53,54</sup>

- Acupuntura
- Medicamentos antidepressivos tricíclicos: amitriptilina (25 a 150 mg), imipramina (25 a 150 mg) e nortriptilina (10 a 150 mg) por via oral (VO)/dia
- Medicamento antidepressivo dual: duloxetina (60 a 120 mg) e venlafaxina (150 a 225 mg) VO/dia
- Medicamentos anticonvulsivantes: pregabalina (150 a 600 mg) e gabapentina (900 a 1.800 mg) VO/dia
- Capsaicina (0,075%) em creme: uso tópico
- Clonidina (0,1 a 0,3 mg/dia).

Veja, no Quadro 1, os medicamentos utilizados no tratamento da neuropatia sensorimotora.

## Tratamento dos sintomas e sinais da neuropatia autonômica (D)<sup>53,55-59</sup>

- Disautonomia cardiovascular:
  - Hipotensão postural: devem-se evitar mudanças posturais bruscas, uso de meias ou calças compressivas, elevação da cabeceira do leito (30 cm) e, quando necessário, uso de fludrocortisona (Florinefe®) 0,1 a 0,4 mg/dia VO
- Disautonomia gastrointestinal:
  - Gastresofágica: metoclopramida, cisaprida e domperidona
  - Intestinal (diarreia ou constipação intestinal): antibiótico de amplo espectro e loperamida e difenoxilato; aumento da ingestão de fibra alimentar.

Observe, no Quadro 2, os medicamentos para o tratamento da disautonomia gastrointestinal.

- Disautonomia geniturinária:
  - Bexiga neurogênica: treinamento para esvaziamento vesical programado (completo com manobras de compressão abdominal e autossondagem); antibioticoterapia

Quadro 1 Medicamentos para o tratamento da neuropatia sensorimotora.

Medicamentos antidepressivos	Dose/dia
Amitriptilina	25 a 150 mg
Duloxetina	60 a 120 mg
Imipramina	25 a 150 mg
Nortriptilina	10 a 150 mg
Venlafaxina	150 a 225 mg
Medicamentos anticonvulsivantes	Dose/dia
Gabapentina	900 a 1.800 mg
Pregabalina	150 a 600 mg

nas infecções urinárias e na prevenção delas, cloridrato de betanecol em caso de volume residual pós-miccional significativo (mais de 100 mL)

- Disfunção erétil: atualmente, a primeira escolha inclui os medicamentos do grupo dos inibidores da fosfodiesterase (sildenafil, vardenafil e tadalafila). Utilizam-se também fármacos de uso intracavernoso ou intrauretral (papaverina, fentolamina e prostaglandinas), prótese peniana e dispositivos a vácuo.

**Quadro 2** Medicamentos para o tratamento da disautonomia gastrointestinal.

Medicamentos	Dose	Modo de utilização
Metoclopramida	5 a 20 mg	30 min antes das refeições e à noite, ao deitar
Cisaprida	10 a 20 mg	30 min antes das refeições
Domperidona	10 a 20 mg	30 min antes das refeições e à noite, ao deitar
Loperamida	2 mg	Duas vezes/dia
Difenoxilato	2,5 mg	Duas vezes/dia

**Quadro 3** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Neuropatia diabética é o distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes diabéticos, quando excluídas outras causas de neuropatia	<b>A</b>
O bom controle metabólico do diabetes reduz a frequência e a intensidade da lesão neurológica	<b>A</b>
O acometimento patológico na neuropatia diabética geralmente é amplo no organismo, apresentando-se de duas formas principais: polineuropatia sensorimotora simétrica e neuropatia autonômica (cardiovascular, respiratória, digestiva e geniturinária)	<b>A</b>
Os testes neurológicos básicos envolvem a avaliação de sensibilidade, pesquisa de reflexos tendinosos e medidas de pressão arterial (deitado e em pé) e frequência cardíaca	<b>A</b>
O tratamento da neuropatia sensorimotora e autonômica é geralmente medicamentoso e dirigido aos sintomas e sinais da doença	<b>D</b>
A presença de neuropatia autonômica está associada a aumento significativo de mortalidade na população diabética acometida	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC *et al.* Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28:956.
- American Diabetes Association/American Academy of Neurology. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1988; 11:592.
- England JD, Gronseth GS, Franklin G *et al.* Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2005; 64:199.
- Greene DA, Feldman EL, Stevens MJ *et al.* Diabetic neuropathy. In: Porte D, Sherwin R, Rifkin H, eds. *Diabetes mellitus.* East Norwalk: Appleton & Lange, 1995.
- Greene DA, Sima A, Pfeifer MA *et al.* Diabetic neuropathy. *Annu Rev Med.* 1990; 41:303.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL *et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993; 43:2345.
- Mulder DW, Lambert EH, Bastron JA *et al.* The neuropathies associated with diabetes mellitus. A clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. *Neurology.* 1961; 11(4Pt1):275.
- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J *et al.* Natural history of peripheral neuropathy in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995; 333:89.
- Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM *et al.* Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care.* 1997; 20:322.
- Young MJ, Boulton AJ, Macleod AF *et al.* A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993; 36:150.
- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R *et al.* Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care.* 2014; 37:31-8.
- Diabetes Control and Complications Trial. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol.* 1995; 38:869.
- Ang L, Jaiswal M, Martin C *et al.* Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014; 14:528.
- The Diabetes Control and Complications Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med.* 1995; 122:561.
- Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes.* 1994; 43:836.
- Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA *et al.* Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2001; 44:1973.
- Dyck PJ, Hansen S, Karnes J *et al.* Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve. *Proc Natl Acad Sci EUA.* 1985; 82:2513.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK *et al.* A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1994; 17:1281.
- Forrest KY-Z, Maser RE, Pambianco G *et al.* Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy. A prospective study. *Diabetes.* 1997; 46:665.

20. Johnson PC, Doll SC, Cromey DW. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1986; 19:450.
21. Kelkar P, Masood M, Parry GJ. Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology*. 2000; 55:83.
22. Kilo S, Berghoff M, Hilz M *et al*. Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology*. 2000; 54:1246.
23. King RH. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol Pathol*. 2001; 54:400.
24. Malik RA. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997; 46(suppl 2):S50.
25. Pfutzner A, Forst T, Engelbach M *et al*. The influence of isolated small nerve fibre dysfunction on microvascular control in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001; 18:489.
26. Aronson D, Weinrauch LA, D'Elia JA *et al*. Circadian patterns of heart rate variability, fibrinolytic activity, and hemostatic factors in type I diabetes mellitus with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1999; 84:449.
27. Bannister R, Mathias CJ. Management of postural hypotension. In: Bannister R, ed. *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1988. pp. 569.
28. Brown JS, Wessells H, Chancellor MB *et al*. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:177.
29. Cohen JA, Estacio RO, Lundgren RA *et al*. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton Neurosci*. 2003; 108:73.
30. Deanfield JE, Daggett PR, Harrison MJG. The role of autonomic neuropathy in diabetic foot ulceration. *J Neurol Sci*. 1980; 47:203.
31. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology*. 1991; 41:799.
32. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1983; 98:378.
33. Forsen A, Kangro M, Sterner G *et al*. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med*. 2004; 21:852.
34. Franse LV, Valk GD, Dekker JH *et al*. 'Numbness of the feet' is a poor indicator for polyneuropathy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2000; 17:105.
35. Jones KL, Russo A, Berry MK *et al*. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. 2002; 113:449.
36. Langer A, Freeman MR, Josse RG *et al*. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25:610.
37. Malik RA, Veves A, Walker D *et al*. Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001; 101:367.
38. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI *et al*. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003; 26:1895.
39. Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A *et al*. Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998; 21:1960.
40. Suarez GA, Clark VM, Norell JE *et al*. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:240.
41. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE *et al*. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005; 352:341.
42. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B *et al*. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001; 24:339.
43. Veglio M, Borra M, Stevens LK *et al*. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia*. 1999; 42:68.
44. Wieling W, Borst C, van Dongen Torman MA *et al*. Relationship between impaired parasympathetic and sympathetic cardiovascular control in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1983; 24:422.
45. Ziegler D, Laux G, Dannehl K *et al*. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med*. 1992; 9:166.
46. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews*. 1999; 7:342.
47. Vincent AM, Russell JW, Low P *et al*. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*. 2004; 25:612.
48. Javed S, Petropoulos IN, Alam U *et al*. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6(1):15-28.
49. Ziegler D, Ametov A, Barinov A *et al*. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SIDNEY 2 trial. *Diab Care*. 2006; 29:2365-70.
50. Thornalley PJ, *et al*. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007; 50(10):2164-70.
51. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54(6):1615-25.
52. Stracke H, *et al*. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BEN-DIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008; 116:600-5.
53. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Treatment of diabetic neuropathy. In: Mazzaferri EL, Bar RS, Kreisberg RA, eds. *Advances in endocrinology and metabolism*. Chicago: Mosby Year Book; 1994. p. 393.
54. Max MB, Lynch SA, Muir J *et al*. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992; 326:1250.
55. Greene DA, Feldman EL, Stevens MJ. Neuropathy in the diabetic foot: new concepts in etiology and treatment. In: Levin M, O'Neal L, eds. *The diabetic foot*. Chicago: Mosby Year Book, 1993; p. 135.
56. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE *et al*. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci*. 1985; 30:1.
57. Horowitz M, Maddox A, Harding PE *et al*. Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 1987; 92:1899.
58. Mason L, Moore A, Derry S *et al*. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004; 328:1991.
59. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmermann BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68:691.

# Diagnóstico Precoce do Pé Diabético

## Introdução

O pé diabético é conceituado no glossário do *Guidance* (Recomendações) 2015, do IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot ou Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético), como “infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos moles associadas a alterações neurológicas e vários graus de doença arterial periférica (DAP) nos membros inferiores”.<sup>1</sup> Os dados epidemiológicos são variados e denotam a diversidade regional dos desfechos dessa complicação: em países desenvolvidos, a DAP é o fator complicador mais frequente, enquanto nos países em desenvolvimento, a infecção é, ainda, uma complicação comum das úlceras dos pés em pacientes diabéticos (UPD), resultando em amputações.<sup>1,2</sup> A frequência e gravidade também deve-se a diferenças socioeconômicas, tipo de calçados usados e cuidados, que não são padronizados em escala nacional nesses países.<sup>1,2</sup>

A incidência anual de úlceras em pacientes com diabetes *mellitus* (DM) situa-se entre 2 e 4% e a prevalência, 4 a 10%; estimando-se serem mais altas em países com baixa situação socioeconômica.<sup>3</sup> A incidência cumulativa ao longo da vida de UPD é de 25%, e essas lesões precedem 85% das amputações.<sup>4,5</sup> Apenas 2/3 das UPD cicatrizarão<sup>6,7</sup> e até 28% resultarão em algum tipo de amputação.<sup>8</sup> Anualmente, um milhão de pessoas com DM perde uma parte da perna em todo o mundo, traduzindo-se em três amputações por minuto.<sup>3</sup>

O pé diabético é a causa mais comum de internações prolongadas, compreende 25% das admissões hospitalares nos Estados Unidos e implica custos elevados: 28 mil dólares por admissão por ulceração, enquanto na Suécia 18 mil dólares (sem amputação) e 34 mil dólares (com amputação).<sup>9,10</sup>

Sabe-se que uma grande proporção dos leitos hospitalares em emergências e enfermarias nos países em desenvolvimento é ocupada por UPD.<sup>1,2</sup> Além disso, dados são escassos ou inexistentes, sistemas de saúde não são organizados, conhecimento dos profissionais de saúde com relação a pé diabético é crítico e resolução é muito baixa, sobretudo quanto à revascularização.<sup>2,11</sup> No Brasil, são estimadas, em um modelo hipotético para uma população de 7,12 milhões de pessoas com DM2, 484.500 úlceras, 169.600 admissões hospitalares e 80.900 amputações, das quais para 21.700 o desfecho seria a morte.<sup>12</sup>

## Fisiopatogênese e vias da ulceração

### Neuropatia, limitação da mobilidade articular e pressão plantar

Embora os dados variem nas diferentes regiões do mundo, as vias para a ulceração são semelhantes: a UPD resulta de dois ou mais fatores de risco, atuando em concerto com a polineuropatia diabética (PND) no papel permissivo principal.<sup>1</sup> A PND está presente em 50% dos pacientes com DM2 acima de 60 anos<sup>13</sup> e afeta 30% dos pacientes em atendimento clínico hospitalar e de 20 a 25% entre os pacientes na atenção primária.<sup>14</sup>

A insensibilidade resulta do agravo às fibras nervosas finas (tipos C e delta) pela exposição prolongada à hiperglicemia associada a fatores cardiovasculares. Há comprometimento das fibras grossas (beta, A alfa), com perda da propriocepção, do movimento articular e do *feedback* da percepção de posição pelos receptores nas pernas e nos pés e, em estágios avançados, fraqueza muscular e alterações estruturais dos pés pelo comprometimento motor.<sup>15</sup> Clinicamente, observam-se as deformidades neuropáticas: dedos em garra ou em martelo, proeminências de metatarsos e acentuação do arco.

Traumas (p. ex., calçados inapropriados, caminhar descalço, objetos dentro dos sapatos) precipitam a UPD e a insensibilidade associada à limitação de mobilidade articular (LMA) resultam em alterações biomecânicas com aumento da pressão em áreas plantares (metatarsos) e dorsais (dedos). A pressão plantar (PP) anormal é um fator importante para ulceração somente se houver insensibilidade. A PP está relacionada com a LMA, sobretudo nas articulações do tornozelo, subtalar e metatarsofalangianas, por comprometimento do colágeno tipo IV e deposição de produtos finais de glicação avançada (AGE), resultando em hiperqueratose e calosidades, que são lesões pré-ulcerativas.<sup>16,17</sup> A anidrose (pele seca), resultante da disautonomia periférica, e os calos favorecem o aumento da carga, e ocorre hemorragia subcutânea e ulceração pelo trauma repetitivo.<sup>1</sup> A Figura 1 mostra áreas de PP anormal no calcâneo, acentuação do arco, proeminência de metatarsos, arco desabado (Charcot), região dorsal dos dedos, valgismo (que não é específico do DM) e, por fim, as regiões plantares mais vulneráveis à ulceração, no antepé.<sup>1,18</sup> Verifique, nas Figuras 1 e 2, as deformidades e áreas de maior pressão (dorsal e plantar).<sup>1,18</sup>

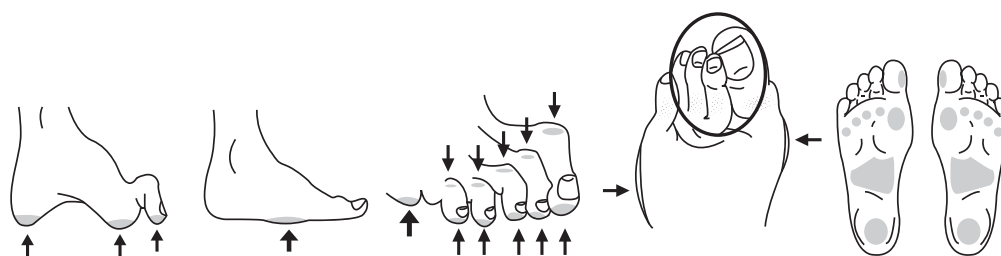


Figura 1 Ilustração do IWGDF (1999), com as áreas de pressão anormal, que favorecem UPD.<sup>1,18</sup>



Figura 2 Casos reais com deformidades neuropáticas (dedos em garra) e pele seca em calcâneo e hiperqueratose; hipotrofia grave de músculos interósseos, hiperextensão de tendões e dedos em garra. **A.** Cortesia: Pedrosa HC. Centro de Pé Diabético, Unidade de Endocrinologia, Polo de Pesquisa – SES-DF. **B.** PND motora – hipotrofia de pequenos músculos. Cortesia: IWGDF.

## Doença arterial periférica

A doença arterial periférica é predominantemente infrainguinal e afeta 50% dos pacientes com DM, cinco a dez vezes mais frequente do que em não diabéticos; 25 a 50% podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas atípicos, 30% têm claudicação intermitente e apenas 20% manifestam formas mais graves, evoluindo para doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e isquemia crítica.<sup>19,20</sup>

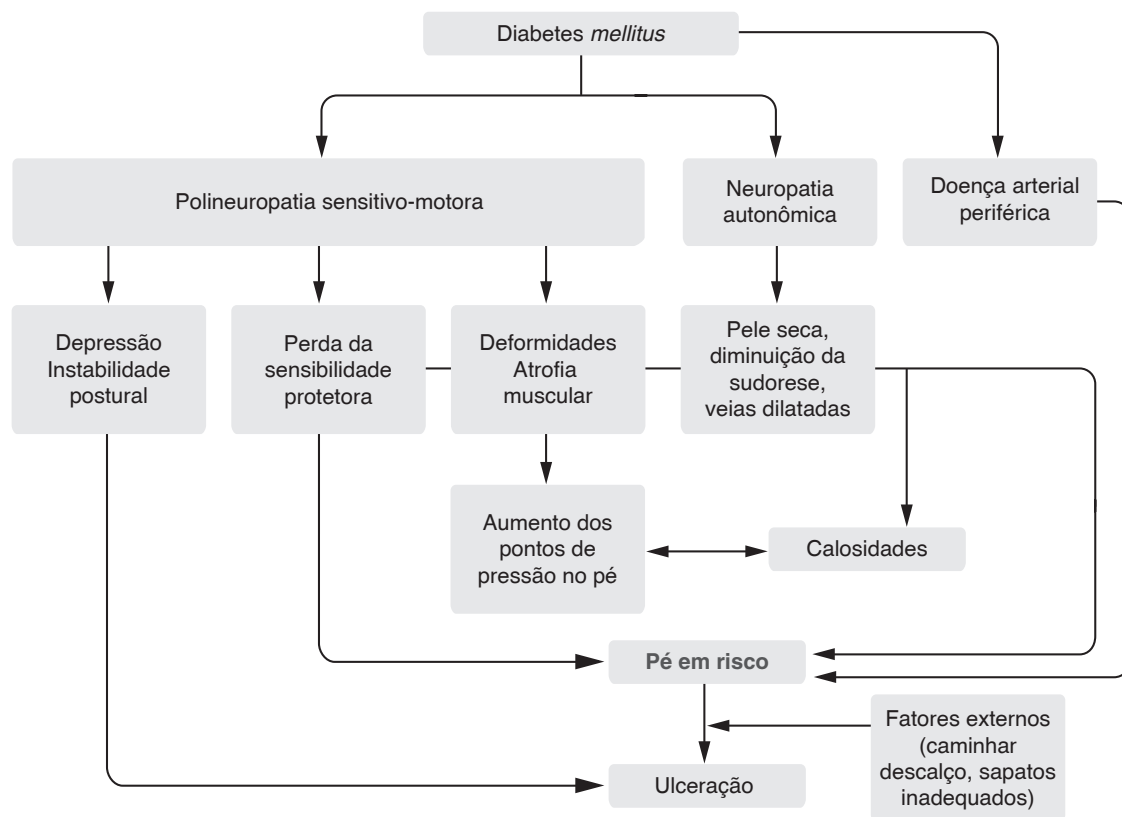
No recente estudo prospectivo, observacional, Eurodiale (The European Study Group on Diabetes and Lower Extremity Project ou Grupo de Estudo Europeu em Diabetes e Projeto de Membros Inferiores),<sup>21</sup> com 14 centros europeus (10 países) e 1.232 pacientes diabéticos consecutivos (2003-2004), cujo manejo seguiu as Diretrizes Práticas do IWGDF,<sup>1</sup> observou-se que as UPD cicatrizaram em 77% (com ou sem amputação), 5% sofreram amputação maior (acima do tornozelo) e 18% amputação menor (55% nos dedos, 34% em raio e 11% no médio pé), com óbito em 6%. As características dos participantes eram: sexo masculino (65%), DM de longa duração (70% > 10 anos), condição de saúde comprometida (insuficiência renal), mau controle glicêmico (49% com HbA1c > 8,4%) e idade média de 65 anos. Com relação às UPD, o estudo constatou novos padrões na causa: 79% apresentavam PND, 50% tinham DAP, isquemia crítica em 12% (definida como o ITB [índice tornozelo-braço] < 0,5) e apenas 22% apresentaram a UPD clássica da região plantar no antepé ou mediopé. A infecção estava presente em 58% e 31% tinham DAP nas UPD maiores e mais profundas e comorbidades, o que provavelmente contribuiu para que 40% evoluíssem para amputação, enquanto 85% das UPD sem DAP ou infecção cicatrizaram.<sup>21</sup> A Figura 3 contém o algoritmo das vias para a ulceração.<sup>22</sup>

## Lesão tecidual da ulceração e pé de Charcot | Papel da neuropatia no controle neurovascular e inflamação

Estudos apontam para uma resposta orquestrada pela denervação com implicação no controle neurovascular, resultando em alteração do fluxo capilar, oxigenação, filtração de fluidos e resposta inflamatória, o que torna os pacientes diabéticos mais suscetíveis a lesão tecidual, infecção, inclusive desenvolvimento de neuroosteoartropatia de Charcot. Essa cadeia de resposta denota a ação da PND em microvasos com liberação de neuropeptídeos vasodilatadores (substância P, *calcitonin gene-related peptide* – CGRP, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina e fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]).<sup>23</sup>

O significado fisiopatológico dos produtos finais de glicação avançada, *advanced glycation and products* (AGE) emergiu em decorrência das complicações crônicas do DM na década de 1980 e evidências acumulam-se sobre a sua função quanto a inflamação, aterosclerose e distúrbios neurais degenerativos, com vários mecanismos propostos: (1) acúmulo de AGE na matriz extracelular, causando cruzamentos anormais e diminuição na elasticidade dos vasos; (2) ligação a receptores





**Figura 3** Vias para a ulceração. O pé em risco resulta de um concerto entre a PND sensitivo-motora (deformidades, pressão plantar) e ND autonômica (pele seca), e complica-se pela DAP.<sup>22</sup> Adaptado de Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM. Neuropatias e pé diabético. 1ª ed. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2014.

(RAGE) em diferentes tipos celulares e ativação de vias como a do fator nuclear kappa-beta ( $\text{NF-}\kappa\beta$ ) e modulação da expressão gênica em células endoteliais, músculo liso, macrófagos, assim como (3) a formação de AGE intracelulares, que comprometem o óxido nítrico e fatores de crescimento.<sup>24,25</sup>

Postula-se que uma subpopulação de pacientes com DM teria maior expressão de mecanismos inflamatórios e hormonais envolvendo os sistemas (*receptor activator for nuclear factor kappa ligand/osteoprotegerin* [RANK/OPG], ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa/osteoprotegerina), que implicam calcificação da média (um dos atributos resultantes da PND e existentes no pé de Charcot), aumento da atividade osteoclástica e maior fragilidade óssea, os quais são precedidos por traumas leves, UPD prévia, infecção ou cirurgia, cuja base comum a todos é a inflamação. A intervenção terapêutica via AGE e RAGE abre amplas possibilidades de prevenção contra complicações diabéticas em extremidades por meio de antioxidantes e antiagregantes plaquetários, como também na via RANKL/OPG, notadamente para pé de Charcot, com o uso de anticorpos monoclonais (denosumabe).<sup>26,27</sup>

## Avaliação clínica

### Rastreamento | Identificação do pé em risco de ulceração

A avaliação requer duas medidas extremamente simples: história clínica e exame dos pés, que se inicia pela remoção dos cal-

çados e das meias, que também devem ser avaliados, mas ainda não constitui uma rotina em vários locais de trabalho em todo o mundo.<sup>1</sup>

Dados de estudo multicêntrico do Brasil verificaram apenas 58% (1.300) dos pacientes com diabetes tipo 2 atendidos em centros especializados e não especializados, que tiveram registro do exame dos pés efetuado no ano anterior, com taxas também críticas de registro referentes a fundoscopia (46,9%; 1.047), microalbuminúria (38,9%; 869) e tabagismo (54,5%; 1.216).<sup>28</sup> Uma pesquisa *on-line* no site da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em 2005, constatou que 65% entre 311 internautas nunca haviam tido os pés examinados (Dissat C e Pedrosa HC, pelo Departamento de Pé Diabético da SBD, Conferência Global para o Dia Mundial, Congresso da SBD, Salvador, 2005; comunicação pessoal).

Os principais fatores de risco, com dados comprovados por meio de estudos prospectivos, são mostrados no Quadro 1.<sup>29</sup> Além disso, ressaltam-se a duração do DM (> 10 anos) e o mau controle glicêmico,<sup>1</sup> fatores psicossociais correlacionados com a depressão que favorece instabilidade postural e quedas, desmotivação e baixa aderência ao autocuidado diante de UPD e, conseqüentemente, poder de evitá-la.<sup>30</sup>

Ao exame físico, outras condições dermatológicas, como pele seca, rachaduras, unhas hipotróficas ou encravadas, maceração interdigital por micose, calosidades e ausência de pelos e alteração da coloração e temperatura (indicando isquemia), constituem condições pré-ulcerativas decorrentes de PND e DAP.<sup>1,29</sup>

**Quadro 1** Fatores de risco para ulceração dos pés.\*

Principais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polineuropatia periférica (PND)</li> <li>• Deformidades (PND motora, biodinâmica, limitação da mobilidade articular)</li> <li>• Trauma</li> <li>• Doença arterial periférica (DAP)</li> <li>• Histórico de úlcera; histórico de amputação</li> </ul>
Outros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefropatia, retinopatia</li> <li>• Condição socioeconômica</li> <li>• Morar sozinho, inacessibilidade ao sistema de saúde</li> </ul>

Bus S *et al.* On behalf of IWGDF – Guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes, 2015. Disponível em: <<http://www.iwgd.org>>. \*Os fatores de risco principais foram identificados a partir de estudos prospectivos. A tríade de ulceração é constituída por PND, deformidades e trauma (63%), e isquemia (35%) é o fator associado à amputação, segundo Reiber *et al.*<sup>31</sup>

## Ferramentas para avaliação neurológica e pressão plantar

### Estesiômetro ou monofilamento de náilon

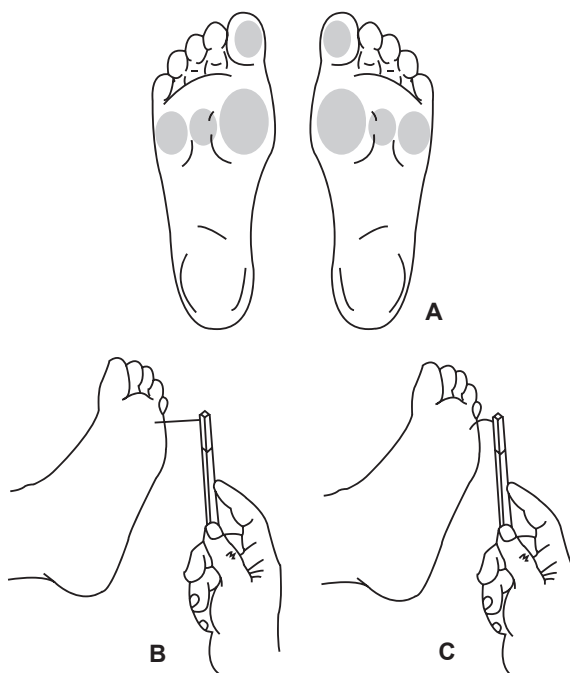
O monofilamento de náilon (Semmes-Weinstein), cor laranja, como *kit* SORRI® de 10 g, detecta alteração de fibra grossa (beta e A alfa) relacionada com a sensibilidade protetora plantar.<sup>32</sup> Em vários relatos, incluindo estudos prospectivos, observaram-se sensibilidade de 66 a 91%, especificidade de 34 a 86% e valor preditivo negativo de 94 a 95%, o que coloca o monofilamento como o instrumento recomendado para rastrear PND e risco de ulceração neuropática.<sup>33-35</sup>

A SBD adota a recomendação de Boulton *et al.*, pela Força de Trabalho ADA (American Diabetes Association ou Associação Americana de Diabetes) e AACE (American Association of Clinical Endocrinologists ou Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos), para testar quatro áreas plantares: hálux (região plantar da falange distal), 1ª, 3ª e 5ª cabeças de metatarsos,<sup>32,35</sup> embora o IWGDF mantenha apenas três locais recomendados (hálux, 1ª e 5ª cabeças de metatarsos).<sup>1</sup> Há uma grande diversidade de modelos disponíveis, confeccionados sem precisão na calibração, implicando teste não acurado.<sup>36</sup> O uso do monofilamento não deve ultrapassar 10 pacientes ao dia e um “repouso” de 24 h é requerido para alcançar as 500 h de meia-vida do instrumento em boas condições.<sup>36</sup>

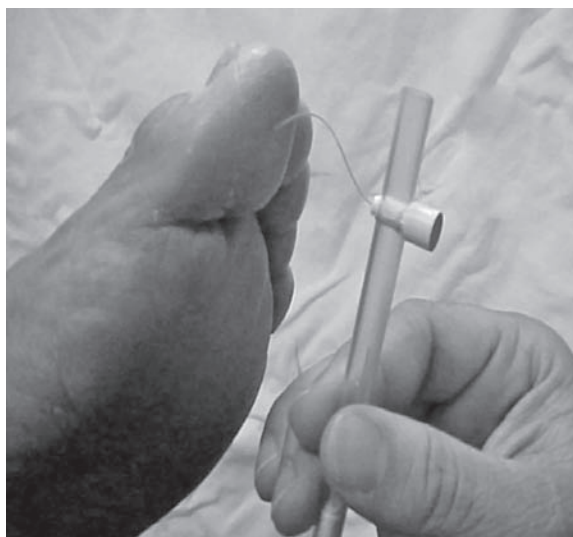
A Figura 4 exemplifica os locais de teste (A) e a aplicação do monofilamento (B e C); a Figura 5 mostra o monofilamento brasileiro, na cor laranja – 10 g, da SORRI®-Bauru, SP (a instituição confecciona o instrumento sem fins lucrativos).

### Diapasão 128 Hz, martelo, pino ou palito

O diapasão 128 Hz e o martelo testam fibras grossas sensitivas (beta) e motoras (A alfa), para avaliação de sensibilidade vibratória e reflexos aquileus, respectivamente; enquanto o pino (*neurotip*) ou palito descartável avalia fibras finas sensitivas (tipo C), para testar a sensibilidade dolorosa, ou o *pinprick*, que é a percepção da distinção de uma ponta romba e outra pontiaguda.<sup>13,34</sup> Todos esses testes foram validados em estudos prospectivos e podem ser usados para o diagnóstico de PND, em formato de escores,<sup>13,31,37</sup> ou para o diagnóstico da perda de sensibilidade protetora (PSP).<sup>31,34</sup>



**Figura 4** A. Áreas de testes. B e C. Aplicação do monofilamento de 10 g. Deve-se solicitar ao paciente para dizer “sim” durante o toque na área de teste, com força apenas suficiente para curvar o monofilamento em 2 s; uma simulação de aplicação e outra aplicação concreta nas mesmas áreas confirmam a identificação pelo paciente do local testado se duas respostas estão corretas; qualquer área insensível indica sensibilidade protetora alterada.<sup>1,35</sup> Detalhamento do uso do monofilamento está disponível na referência 1.



**Figura 5** Monofilamento brasileiro. O *kit* SORRI®, com dois monofilamentos exclusivos para o exame de indivíduos com DM, tem baixo custo e boa acurácia (<<http://www.sorribauru.com.br>>).

### Bioestesiômetro e neuroestesiômetro

Ambos são instrumentos que quantificam o limiar da sensibilidade vibratória (LSV) mediante aplicação de uma haste de borracha dura na face dorsal do hálux, registrando-se em volts (V) a leitura da percepção do estímulo vibratório (0 a 50, no

biostesiômetro; 0 a 100, no neuroestesiômetro). A média de três leituras indica o LSV, cujo ponto de corte de risco de ulceração é 25 V (sensibilidade 83%, especificidade 63%; relação de probabilidade positiva [likelihood ratio] 2,2; intervalo de confiança – IC 95%, 1,8 a 2,5; e negativa 0,27; IC 95%, 0,14 a 0,48).<sup>13,38</sup>

As recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) e da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE),<sup>35</sup> que são endossadas pela SBD<sup>31</sup> e pela Associação Latino-Americana de Diabetes (ALAD, Guias do Grupo Latino-Americano de Estudos sobre Pé Diabético – GLEPED), para o rastreamento de PND e risco neuropático de ulceração<sup>39</sup> são mostradas no Quadro 2. O biostesiômetro ou neuroestesiômetro que avalia as fibras grossas beta, também pode ser usado, se disponível, como outro teste associado ao monofilamento.<sup>35</sup>

## Pressão plantar

A pressão plantar (PP) pode anteceder os achados clínicos de PND, e a sua valorização como fator de risco para ulceração tem sido demonstrada em estudos prospectivos e transversais.<sup>16,17</sup> Há uma variedade de métodos que avaliam a PP, desde simples plantígrafos sem escala de força (*Harris Mat*<sup>®</sup>)<sup>40,41</sup> ou com escala de força (*Podotrack/PressureStat*<sup>®</sup>), validado com relação ao pedobarógrafo,<sup>42</sup> que, como as plataformas e palmilhas dotadas de sensores, captam, por meio da pisada, a pressão anormal. O ponto de corte, indicativo de PP elevada, varia segundo os sistemas empregados.<sup>4</sup> A PP torna-se mais relevante como risco de ulceração quando associada à PND, inclusive para nortear a confecção e a distribuição de palmilhas.<sup>4,42,43</sup>

## Ferramentas para avaliar a doença arterial periférica

A palpação dos pulsos deve ser sempre efetuada, porém há grande variação intra e interobservadores, mesmo em mãos experientes; portanto, recomenda-se um teste mais objetivo.<sup>44</sup> A avaliação com um Doppler manual (transdutor 8 a 10 MHz) e o achado de um índice tornozelo-braço (ITB) < 0,9 é útil para detectar DAP em pacientes assintomáticos, sobretudo sem PND, uma vez que a insensibilidade mascara os sintomas de isquemia. A calcificação da artéria média (Mockenberg), edema, PND e infecção associam-se frequentemente à DAP e podem, também, comprometer a *performance* da palpação e até de testes diagnósticos.

### Quadro 2 Diagnóstico de perda da sensibilidade protetora plantar.\*

Monofilamento 10 g e um ou mais testes alterados:

- Vibração (diapasão 128 Hz)
- Dor (pino ou palito)
- Reflexos (martelo)

Diagnóstico: perda da sensibilidade protetora (PSP)/*loss of protective sensation* (LOPS)

ADA-AACE Task Force. Diabetes Care. 2008; 31:1679-85.

Diretrizes SBD 2011-2014, 2015. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br>>. \*Diagnóstico da perda de sensibilidade protetora: com o teste de monofilamento 10 g e um ou mais testes neurológicos alterados (diapasão 128 Hz, pino ou palito, martelo, que avaliam as sensibilidades vibratória e dolorosa e reflexos aquileus, respectivamente), faz-se simultaneamente um rastreamento de PND e identificação de risco neuropático de ulceração neuropática.<sup>31,35,38</sup>

O ITB constitui um método fácil, objetivo e reproduzível para o rastreamento da DAP. Considerando-se que 50% dos pacientes com DM têm DAP,<sup>1,20</sup> o custo do instrumento é irrisório perante o impacto de uma UPD com isquemia isolada ou associada à PND (entre R\$ 900,00 e 2.000, preço de 2015). O ITB é a relação da maior pressão sistólica das artérias distais de ambos os pés (artérias tibiais posteriores e anteriores ou pediosas) pelo maior valor das artérias braquiais, aferidas bilateralmente.<sup>19,20</sup> Os pontos de corte de ITB normal são 0,9 a 1,30, segundo o IWGDF, cuja recente revisão sistemática verificou sensibilidade e especificidade médias para o ponto de corte < 0,9 de 63% (29 a 100) e 93% (58 a 97), respectivamente. Esse nível reduz em 45% a probabilidade de DAP, porém, diante de PND (que eleva o ITB pela calcificação da média), o ITB < 0,9 aponta para maior probabilidade de DAP do que um resultado dentro da variação normal.<sup>20</sup> O relatório do American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines adota valores de ITB > 1,40 como não compressível; 1,0 a 1,40 como normal; limítrofe entre 0,91 e 0,99 e anormal até 0,90.<sup>45</sup> A Figura 6 mostra a tomada do ITB, como apresentada no *Guia do Exame do Pé*, lançado pela ADA e divulgado no Brasil pela SBD, com permissão.<sup>46</sup>

Outros métodos diagnósticos não invasivos incluem o índice digital-braço (IDB), que é a relação da pressão sistólica do hálux com a da artéria braquial: o ponto de corte  $\geq 0,75$  tem menor limitação referente à calcificação da média para descartar DAP associada à PND, assim como o registro trifásico de onda de pulso pedal descarta DAP; a medida da pressão parcial transcutânea de oxigênio ( $TcPO_2$ ) > 30 mmHg indica bom prognóstico de cicatrização, e o método é acurado, no entanto, o elevado custo e a necessidade de pessoal técnico especializado para o seu manuseio constituem o maior impedimento; a oximetria de pulso surge como uma ferramenta de fácil aplicação e superior ao ITB, porém ainda requer consolidação para recomendação formal.

O IWGDF, no entanto, diante da insuficiente evidência com as novas metodologias empregadas (ver revisão sistemática da ref. 20), não recomenda um único teste para a detecção de DAP em pessoas com DM, apontando para a necessidade premente de padronização da investigação.<sup>20</sup> Assim, as recomendações do *Guidance* 2015 do IWGDF, sobre diagnóstico e prognóstico de DAP, são mostradas no Quadro 3 (para o tratamento, o leitor pode referir-se à referência 20, disponível em <<http://www.iwgdf.org>>). O sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; Gradação para Manuseio, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações) determina a intensidade da recomendação como forte ou fraca, com base na qualidade, equilíbrio entre benefícios e danos, valores e preferências dos pacientes e custos (utilização de recursos); e a qualidade da evidência em alta, moderada ou baixa a partir do risco de viés nos estudos, dimensão do efeito, opinião de *experts*. As explicações detalhadas para o racional de cada avaliação e gradação estão contempladas nas referências 1 e 20.

## Organização de serviços

Os itens indispensáveis para o alcance da prevenção das UPD são: (1) educação para pessoas com DM e seus cuidadores, equipes dos hospitais e centros especializados (níveis

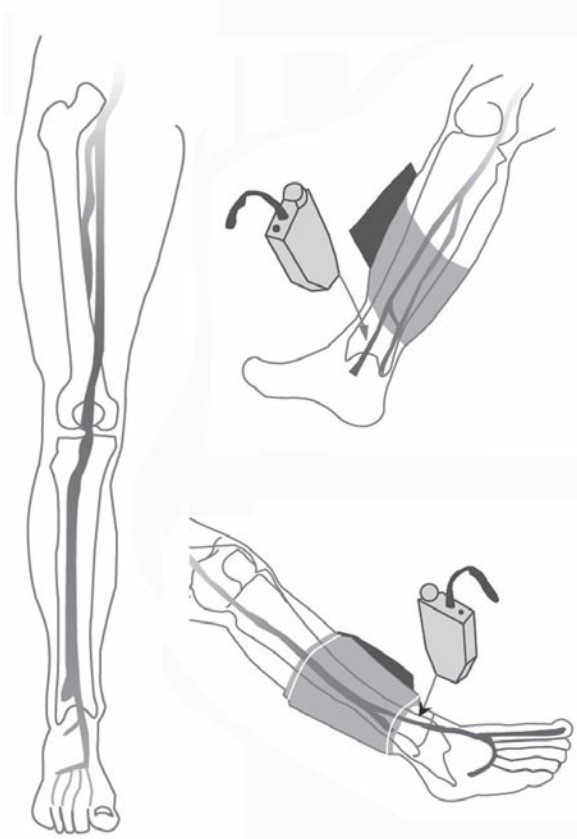


Figura 6 Determinação do índice tornozelo-braço (ITB): com um manguito de pressão, aferem-se as pressões sistólicas bilateralmente das artérias braquiais e das artérias do tornozelo (pediosas ou tibiais anteriores e posteriores). A pressão sistólica máxima do tornozelo é dividida pela pressão sistólica do braço. O resultado do ITB de 0,9 a 1,30 é normal e afasta DAP.<sup>1,19,20,46</sup>

terciário e secundário) e na atenção básica (nível primário); (2) sistema para detecção dos indivíduos em risco de ulceração, com exame anual; (3) intervenções para reduzir o risco de UPD, como cuidados podiátricos e uso de calçados apropriados; (4) tratamento efetivo e imediato para qualquer complicação nos pés; (5) auditoria de todos os aspectos do serviço para identificar e assegurar que as práticas de cuidados locais sejam efetuadas segundo padrões aceitáveis (de evidências), e (6) estruturação do serviço com o objetivo de alcançar as necessidades do paciente para um cuidado crônico, em vez de buscar apenas a intervenção de problemas agudos (de urgência).<sup>1</sup>

O treinamento das categorias de profissionais de saúde, inclusive de médicos, é crucial para a aplicação dessas técnicas de rastreamento e diagnóstico de PND e DAP, visando à identificação de risco de ulceração que deve ser aplicada aos 60% dos pacientes estimados ainda sem complicações.<sup>1,11,47</sup> Análises da Suécia mostram que a prevenção intensiva (educação do paciente, uso de calçados adequados e acesso a cuidados regulares pela equipe multiprofissional) destinada a pacientes com risco elevado de ulceração é efetiva se a incidência de úlcera e amputação for reduzida em 25%.<sup>10</sup>

O IWGDF recomenda a implantação de equipes na comunidade, de ambulatórios ligados a hospitais ou centros especializados, de modo a estabelecer-se, gradualmente, uma rede integrada para atendimento aos portadores de DM com graus variados de problemas nos pés, preferencialmente conduzida por clínicos gerais e endocrinologistas ou diabetologistas e enfermeiros com inserção de outros profissionais e especialistas segundo o nível de complexidade do atendimento proposto (Quadro 4).<sup>1,18,48</sup>

### Quadro 3 Doença arterial periférica | Recomendações para diagnóstico e prognóstico – sistema GRADE.<sup>1,20</sup>

Diagnóstico	Grau de recomendação e qualidade de evidência
Examine o paciente anualmente para verificar DAP, o que envolve história clínica e palpação dos pulsos distais	Forte   Baixa
Avalie DAP na presença de úlcera nas extremidades. Determine as ondas do fluxo arterial com Doppler manual; afira as pressões sistólicas do tornozelo (tibiais anteriores e posteriores) e braço para determinar o ITB	Forte   Baixa
Realize testes não invasivos para excluir DAP. Nenhum deles é considerado ótimo, porém o ITB < 0,9 é útil para a sua detecção. ITB 0,9 a 1,3, índice digital-braço (IDB) $\geq 0,75$ ; e 0,9 a 1,3 e fluxo trifásico das artérias pedais ao Doppler excluem DAP	Forte   Baixa
Prognóstico	
Sintomas ou sinais de DAP predizem cicatrização. O potencial de cicatrização pode ser verificado com um dos seguintes testes: com 25% de possibilidade; pressão de perfusão da pele > 40 mmHg; IDB $\geq 30$ mmHg ou pressão transcutânea de O <sub>2</sub> (TcPO <sub>2</sub> , PtCO <sub>2</sub> ) $\geq 30$ mmHg	Forte   Moderada
Considerar exames de imagem (angiotomografia e arteriografia) e revascularização diante de pressão digital < 30 mmHg ou TcPO <sub>2</sub> (PtCO <sub>2</sub> ) < 25 mmHg	Forte   Baixa
Considerar exames de imagem (angiotomografia e arteriografia) em todos os pacientes que não apresentem evolução positiva da ulceração após 6 semanas de manuseio adequado	Forte   Baixa
Microangioopatia diabética não deveria ser considerada a causa de má cicatrização diante de ulceração	Forte   Baixa
Úlcera sem cicatrização e pressão do tornozelo < 50 mmHg ou ITB < 0,5 requer exame de imagem e revascularização urgentes	Forte   Moderada

**Quadro 4** Níveis de abordagem ao pé diabético, para a organização de serviços de acordo com o nível de atenção à saúde em todos os países.<sup>1</sup>

Atenção básica (nível 1, primário)	Médico generalista e enfermeiro, podiatra* (se disponível)
Média complexidade (nível 2, secundário)	Médico generalista/endocrinologista, enfermeiro, podiatra,* cirurgião (geral, ortopedista), cirurgião vascular, intervencionista endovascular, em colaboração com ortesista e protesista, especialista em calçados
Alta complexidade (nível 3, terciário)	Como em 2; centro clínico especializado em pé diabético, os vários especialistas atuando em equipe interdisciplinar e desempenhando papel de centro de referência

\*Em países onde não há disponibilidade de podiatras, especialistas em pés com formação superior, a enfermagem é quem conduz os cuidados básicos após capacitação. Na América Latina, apenas países como Cuba, Uruguai e Argentina dispõem de curso de podologia em nível superior.<sup>1,18,39</sup>

O êxito dos esforços para prevenção e tratamento das complicações das UPD advém de uma organização bem estruturada sob a perspectiva holística com integração das várias disciplinas profissionais, com a aplicação de recomendações com base em evidências, como o *Guidance* 2015 do IWGDF.<sup>1,29</sup>

A experiência do Distrito Federal, iniciada em 1992 e intitulada Projeto Salvando o Pé Diabético, disseminou-se para várias regiões do país, com treinamentos formais, até 2001, mediante *workshops* patrocinados pelo Ministério da Saúde (MS) e apoiados pela SBD. O modelo ratifica a atuação em equipe multiprofissional, o que rendeu uma redução nas amputações em torno de 77% no período de 2000 a 2004, no hospital de referência.<sup>11</sup>

No entanto, embora vários ambulatorios de pé diabético tenham sido implementados no Brasil após a capacitação sob a chancela do MS e apoio da SBD,<sup>7,11,49</sup> desde 2003 o apoio oficial do MS foi descontinuado, desarticulando a formação de uma rede, e, até os dias atuais, não foi, ainda, implantada uma linha de cuidado para aplicação em todo o país.<sup>12</sup> Por meio do programa *Step by Step*, do IWGDF-IDF (SbS, Passo a Passo), que se inspirou no Projeto Salvando o Pé Diabético do Brasil, a SBD engajou-se em conjunto com a ALAD e o IWGDF-IDF ao SbS, para capacitar líderes nacionais e multiplicar estratégias a fim de reduzir úlceras e amputações pela implantação e padronização de cuidados e prevenção com base nas Diretrizes Práticas do IWGDF.<sup>48,50,51</sup> Uma ferramenta importante é efetuar, após o rastreamento, a classificação do risco detectado. A classificação norteia as linhas básicas de cuidados a se-

rem seguidos e auxilia a organizar em que nível de assistência o paciente deve ser registrado e acompanhado. A classificação do risco do IWGDF foi validada em 2001,<sup>29,51,52</sup> e alterações foram efetuadas para o seguimento com base na pesquisa de PSP e DAP (Quadro 5).<sup>35,46</sup> A classificação foi adotada pela SBD e ALAD e consta das fichas clínicas do Programa SbS no Brasil.<sup>32,39,46,51</sup>

O IWGDF elaborou cinco documentos com base em evidências científicas,<sup>1</sup> envolvendo os seguintes tópicos: (1) *Prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes* (Prevenção de úlceras em pés de pacientes diabéticos em risco); (2) *Footwear and offloading to prevent and heal foot ulcers in diabetes* (Calçados e descarga para prevenir e cicatrizar úlceras em pés no diabetes); (3) *Diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes* (Diagnóstico, prognóstico e manuseio de doença arterial periférica em pacientes com diabetes e úlceras em pés); (4) *Diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes* (Diagnóstico e manuseio de infecções em pessoas com diabetes); (5) *Interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes* (Intervenções para promover cicatrização de úlceras crônicas em pessoas com diabetes). O acesso a todo o *Guidance* 2015 é pelo site <http://www.iwgdf.org>.

Além das revisões sistemáticas, há um sumário de recomendações com base no sistema GRADE, com a intensidade classificada em forte e fraca, e qualidade da evidência em alta e baixa,<sup>1</sup> que inclui opinião de especialistas nas áreas em que não foi possível obter evidências para a recomendação.

**Quadro 5** Classificação do risco, recomendações e acompanhamento periódico, segundo o nível de atenção de saúde (ADA-AACE-SBD).<sup>35,49</sup>

Nível de risco	Definição clínica	Recomendações de tratamento	Recomendações de seguimento
0	PSP e DAP ausentes	Educação do paciente, incluindo aconselhamento sobre o sapato adequado	Anual, por uma equipe generalista (previamente treinada) ou especialista
1	PSP ± deformidade	Considerar uso de sapatos especiais Considerar cirurgia profilática se a deformidade não puder ser acomodada nos sapatos Continuar a educação do paciente	A cada 3 a 6 meses, por equipe especialista
2	DAP ± PSP	Considerar o uso de sapatos especiais Consulta com um cirurgião vascular para seguimento conjunto	A cada 2 a 3 meses (por equipe especialista)
3	Histórico de úlcera ou amputação	Considerar o uso de sapatos especiais Consulta com cirurgião vascular para seguimento conjunto (se houver DAP)	A cada 1 a 2 meses (por equipe especialista)

PSP: perda da sensibilidade protetora; DAP: doença arterial periférica. Quando se aplicar escores de comprometimento neuropático e DAP, a sigla PSP é, então, substituída por PND, como delineado nas fichas clínicas do BrasPEDI\_SBD.<sup>50</sup>

Certamente, o conteúdo deverá ser ajustado à realidade local, levando-se em conta as diferenças regionais em todos os seus aspectos e, claro, a situação socioeconômica. Seguindo a proposta dessa Diretriz, o Quadro 6 contém as recomendações para a prevenção de pessoas diabéticas em risco de ulceração.<sup>29</sup>

Por fim, as recomendações referentes ao diagnóstico precoce, prevenção de complicações e posterior implantação de linhas para organizar o cuidado estão contidas no Quadro 7, com base em evidências classificadas em A, B, C e D.<sup>1,20,29,53-58</sup>

As intervenções para tratamento da UPD não fazem parte do escopo dessa Diretriz. O leitor pode se referir aos documentos do Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee,<sup>53</sup> NICE (National Institute of Clinical Excellence),<sup>54,55</sup> *Guidance* 2015 do IWGDF e Diretrizes Brasileiras para o Tratamento das Infecções em Úlceras Neuropáticas dos Membros Inferiores.<sup>57-59</sup>

## Anexo 1 | Guia de Bolso para Exame dos Pés

A ADA lançou, em 2009, o *Foot Examination Pocket Chart* (Guia de Bolso para Exame dos Pés). Após entendimentos com os autores, David Armstrong e Lawrence Lavery, a coordenadora do Departamento de Pé Diabético da SBD à época, Hermelinda C. Pedrosa, e a gerente administrativa, Anna Maria Ferreira, conduziram o processo burocrático para a cessão dos direitos autorais visando à impressão e à divulgação no site da SBD. *Guia de Bolso para Exame dos Pés* (Figura 7)<sup>46</sup> contém sumário da avaliação clínica dos pés dos pacientes diabéticos com ênfase na PSP, além de orientação para prescrição de calçados, antibioticoterapia, versão simplificada da classificação do Texas,<sup>52</sup> resumo das indicações de dispositivos (curativos) e classificação do IWGDF. Ilustrações do uso do monofilamento de 10 g e os pontos de teste (hálux, 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> cabeças de metatarsos), além de como calcular o ITB para o rastreamento da DAP, também estão contemplados.

O conteúdo do Guia contribui, por meio de um formato simples, para o seguimento das orientações cardinais do pé diabético, desde o exame clínico até o cuidado com as lesões e orientação sobre calçados.

## Anexo 2 | Calçados

### Recomendações sobre calçados para pacientes diabéticos

O Departamento de Pé Diabético coordenou, em 2006, com vários especialistas na área de PND e pé diabético (Ana Ravazzani, Cândida Parisi, Domingos Malerbi, Geísa Macedo, Helena Schmid, Hermelinda C. Pedrosa, Karla Rezende e Maria Regina Calsolari), a elaboração das recomendações para um calçado confeccionado para uso pelos pacientes diabéticos. Este anexo contempla os pontos considerados essenciais do tema.

Inexiste um consenso sobre calçados adequados, embora várias recomendações já estejam contempladas em documentos

**Quadro 6** Recomendações para a prevenção de diabéticos com risco de ulceração.\*

Item	Grau e qualidade
Exame anual	Forte   Baixa
Se há PND: histórico de UPD/amputação, DAP, deformidades, lesões pré-ulcerativas, má higiene, calçados inadequados	Forte   Baixa
Tratar lesões pré-ulcerativas: calos, bolhas (drenar se necessário), unhas encravadas e espessadas, tratar hemorragias, prescrever antimicóticos	Forte   Baixa
Orientar para não caminhar descalços ou com meias, usar chinelos, dentro ou fora de casa	Forte   Baixa
Instruir para inspecionar os pés e os calçados, lavar os pés diariamente e secar entre os dedos, não usar substâncias ou emplastos para remover calos ou cravos, usar emolientes para hidratar os pés, cortar as unhas em linha reta	Fraca   Baixa
Instruir para utilizar calçados apropriados para prevenir uma úlcera inicial, plantar ou não plantar, ou uma úlcera recorrente não plantar; se houver deformidade ou lesão pré-ulcerativa, prescrever calçados ou palmilhas customizadas ou órteses	Forte   Baixa
Para prevenir recorrência de úlcera, prescrever calçados terapêuticos que reduzam a carga durante a caminhada (p. ex., reduzir 30% de carga em relação a um calçado padrão) e encorajar o uso	Forte   Moderada
Para prevenir a primeira UPD em um paciente de risco, a educação deve ser direcionada a melhorar o conhecimento e comportamento e motivar a aderência ao autocuidado	Fraca   Baixa
Para prevenir a recorrência de UPD em um paciente de risco, a promoção do cuidado integrado inclui tratamento profissional, provisão de calçado adequado e educação. O processo deve ser repetido ou reavaliado uma vez a cada mês ou trimestralmente, se necessário	Forte   Baixa
Instruir o paciente a monitorar a temperatura da pele em casa, para prevenir uma primeira UPD ou a sua recorrência.** O objetivo é identificar sinais precoces de inflamação, seguindo-se a ação tomada pelo próprio paciente e profissional de saúde para resolver a causa da inflamação	Fraca   Moderada

\*Grade System (Sistema GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; Graduação para Manuseio, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações): intensidade da recomendação como forte ou fraca; e a qualidade da evidência em alta, moderada ou baixa.<sup>1,29</sup>

\*\*Quando disponível, uso de termômetro a laser em domicílio. Esse item se baseia em uma experiência nos Estados Unidos e tem potencial limitado para implementação em nosso meio, diante do custo e do acesso ao termômetro mesmo para uso em serviços.

Quadro 7 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
PND: rastreamento deve ser efetuado à época do diagnóstico de DM2 e anualmente	<b>D</b>
PND: rastreamento deve ser realizado após 5 anos do diagnóstico para o DM1	<b>D</b>
Rastreamento de PND: identificar sintomas e sinais (deformidades neuropáticas – dedos em garra, proeminência de metatarsos, calosidades, limitação da mobilidade articular; pesquisar a perda de sensibilidade protetora plantar (PSP) – insensibilidade ao monofilamento 10 g e um dos testes sensorimotora alterados (sensibilidade vibratória, sensibilidade dolorosa, reflexo aquileu)	<b>A</b>
DM1: os pacientes devem ser tratados intensivamente para atingir bom controle da glicose (HbA1c < 7,0%), com o propósito de prevenir e evitar a progressão da PND	<b>A</b>
DM2: os indivíduos devem ser tratados intensivamente para atingir o bom controle da glicose (HbA1c < 7,0%), com o intuito de também prevenir e evitar a progressão da PND	<b>B</b>
O exame clínico dos pés deve integrar uma abordagem do DM pelos profissionais e dos gestores de saúde para diminuir o risco de lesões e amputações nos pés (PND, DAP e evidência de infecção)	<b>D</b>
A recomendação para realização do ITB envolve qualquer paciente diabético com sintomas e idade acima de 50 anos	<b>B</b>
Os pacientes diabéticos com alto risco de ulceração (história prévia de úlcera e amputação) devem receber, por profissionais treinados a lidar com lesões em pés, educação (inclusive orientações para evitar traumas), aconselhamento sobre calçados, cessação de tabagismo e referência precoce quanto aos cuidados a serem tomados	<b>B</b>
Pacientes com úlceras devem ser seguidos por uma equipe multiprofissional com <i>expertise</i> evidente no manuseio para prevenir recorrência de úlceras e amputações	<b>C</b>
A classificação de Texas, validada, mostrou ser mais eficaz em refletir o risco de amputação e prever a possibilidade de cicatrização do que a de Wagner	<b>B</b>
Todo paciente diabético com lesão no pé deve receber atendimento em até 24 h	<b>D</b>
Qualquer infecção relacionada com lesões em pés de pacientes diabéticos tem de ser tratada de maneira adequadamente agressiva	<b>D</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

científicos, inclusive na versão de 2007 do Consenso Internacional (<<http://www.idf.org/bookshop>>). A seleção de calçados para pacientes diabéticos é considerada uma prescrição e deve envolver critérios clínicos e confecção dentro de normas padronizadas. No nosso país, a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro) dispõem de dados técnicos para a aprovação de calçados. O Departamento de Pé Diabético da SBD elaborou um conjunto de normas técnicas, com base em conceitos globais mínimos para a emissão do Selo SBD de Calçado Adequado. O selo da SBD é um avanço para difundir entre os médicos e demais profissionais da saúde, bem como entre os usuários, a necessidade do uso de critérios técnicos para indicar calçados adequados, com base na atividade e no risco de ulceração (ver Figura 5).

### Critérios globais mínimos

- Peso: < 400 g (máximo: 480 g)
- Parte anterior (frente): ampla, com largura e altura suficientes para acomodar os dedos. Modelos com até três larguras
- Parte externa: couro macio e flexível
- Forração interna: em couro de carneiro, microfibras anti-álérgica e antibacteriana, passível de absorver o suor
- Entressola: palmilhado com fibras de densidade variável
- Solado: não flexível, do tipo mata-borrão, com redução de impacto e antiderrapante, de couro ou borracha densa, colado ou costurado, espessura mínima de 20 mm
- Contraforte rígido e prolongado: para acomodar e ajustar o retropé, prevenindo atrito no calcâneo e/ou maléolo
- Ausência de costuras e/ou dobras internas
- Colarinho almofadado
- Lingueta prolongada
- Gáspea complacente, com altura para o dorso do pé
- Palmilha removível
- Abertura e fechamento: com calce regulável (velcro ou cadarço não encerado e mínimo de ilhoses: tipo *blucher*)
- Cabedal de material não sintético
- Numeração: um ponto ou meio ponto e ao menos duas larguras
- Salto 2 cm
- Rigidez no mediopé
- Fixação no calcanhar.

Para facilitar a aquisição para dispensação aos pacientes com PSP e/ou DAP e/ou deformidades e passado de úlceras (riscos 1-2-3), sugerem-se as seguintes descrições, com base no *Medicare* (Estados Unidos) e no Selo SBD: calçados ortopédicos, anatômicos, com numeração em ponto e meio ponto, formas hiperprofundas, com no mínimo três larguras de base diferentes, confeccionados com forração e solados especiais, para reduzir pontos de atrito ou compressão, dotados de palmilhas removíveis e especiais, para pés neuropáticos de criança ou adulto, com a base tipo *rocker* (mata-borrão), contraforte reforçado, colar e pala com acolchoado.

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO E REFERÊNCIA / SEGUIMENTO

Nível de risco	Definição	Recomendações de Tratamento	Recomendações de Seguimento
0	Sem PSP, Sem DAP	Proporcionar educação para o paciente*	Anualmente, por médico generalista e ou especialista
1	PSP ± Deformidade	Considerar o uso de sapatos especiais Considerar cirurgia profilática se a deformidade não puder ser acomodada com segurança nos sapatos. Continuar a educação do paciente	A cada 3 a 6 meses, por médico especialista
2	DAP ± PSP	Considerar o uso de sapatos especiais Considerar consulta com especialista vascular para seguimento conjunto	A cada 2 ou 3 meses, por médico especialista
3	História de úlcera ou amputação	Considerar o uso de sapatos especiais Considerar consulta com especialista vascular para seguimento conjunto se DAP estiver presente	A cada 1 ou 2 meses, por médico especialista

PSP = Perda de Sensibilidade Protetora  
DAP = Doença Arterial Periférica

\*EDUCAÇÃO DO PACIENTE

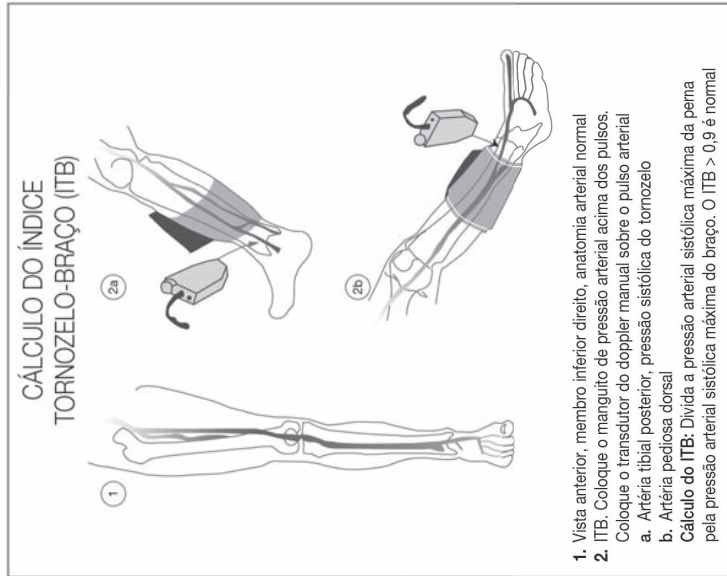
Instruir o paciente sobre os seguintes aspectos:

- Calçados apropriados e não andar descalço, mesmo dentro de casa
- Inspeção diária dos pés – observar o espaço entre os dedos e a planta dos pés
- Informar imediatamente a ocorrência de qualquer lesão, descoloração ou edema dos pés

© 2008 American Diabetes Association

Desenvolvido por David G. Armstrong, DPM, PhD e Lawrence A. Lavery, DPM, MPH, Adaptado de *Clinical Care of the Diabetic Foot*, Armstrong, D.G., e L.A. Lavery, 2005, Alexandria, Virginia, American Diabetes Association.

Traduzido e adaptado pelos Drs. Augusto Pinazoni (SP) e Hermelinda Cordeiro Pedrosa (DF). Contribuição: Dr. Fábio Batista (SP), Chancela para uso no Brasil da Sociedade Brasileira de Diabetes, Departamento de Pé Diabético, Diretora Dra. Hermelinda Cordeiro Pedrosa, Dra. Marilisa de Brito Gomes - Gestão 2008-2009 • Dr. Saulo Cavalcanti - Gestão 2010-2011



1. Vista anterior, membro inferior direito, anatomia arterial normal
  2. ITB. Coloque o manguito de pressão arterial acima dos pulsos. Coloque o transdutor do doppler manual sobre o pulso arterial
    - a. Arteria tibial posterior, pressão sistólica do tornozelo
    - b. Arteria pediosa dorsal
- Cálculo do ITB: Divida a pressão arterial sistólica máxima da perna pela pressão arterial sistólica máxima do braço. O ITB > 0,9 é normal

Adaptado de: Kahn, NA et al., *Jama* 2006, 295:536-46. Copyright © 2006, American Medical Association. Todos os direitos reservados.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION  
GUIA DE BOLSO  
PARA EXAME DOS PÉS  
O EXAME DO PÉ DIABÉTICO

Avaliação	Testes	Achados Significantes
História do paciente		<ul style="list-style-type: none"> <li>Úlceração prévia nos pés</li> <li>Amputação prévia</li> <li>Diabetes &gt; 10 anos</li> <li>A1C ≥ 7%</li> <li>Visão comprometida</li> <li>Sintomas neuropáticos</li> <li>Claudicação</li> </ul>
Exame dermatológico		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pele seca</li> <li>Ausência de pelos</li> <li>Unhas encravadas ou porteaquidias</li> <li>Masseração interdigital</li> <li>Úlceração</li> </ul>
Rastreio para neuropatia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monofilamento Semmes-Weinstein (10g)</li> <li>Limiar de percepção vibratória</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perda de percepção em um ou mais locais de testes</li> <li>Limite de percepção vibratória &gt; 25 volts</li> </ul>
Avaliação vascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diapásio (128 Hz)</li> <li>Palpação dos pulsos pedoso dorsal e tibial posterior</li> <li>Índice tornozelo-braço (ITB)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Percepção vibratória anormal</li> <li>Pulsos ausentes</li> <li>ITB &lt; 0.90 é consistente com doença arterial periférica</li> </ul>
Avaliação biomecânica do pé	<ul style="list-style-type: none"> <li>Flexão plantar ou dorsiflexão do tornozelo e halux (bilateralmente)</li> <li>Observar a deambulação do paciente</li> <li>Inspeção dos sapatos do paciente</li> <li>Inspeção das deformidades</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mobilidade articular diminuída</li> <li>Visão diminuída, marcha alterada, necessidade de órteses</li> <li>Os sapatos ajustam-se mal aos pés do paciente</li> <li>Incapacidade do paciente de ver e alcançar os pés</li> <li>Cravos, calosidades, halux valgus</li> <li>Cabeças de metatarsos proeminentes</li> <li>Dedo em martelo, em garrá</li> </ul>

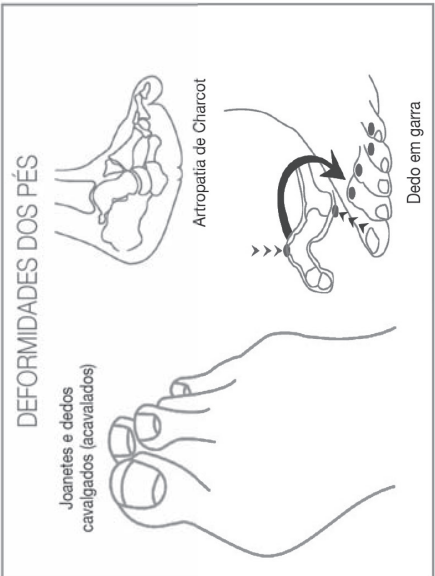


Figura 7 A. Guia de bolso para exame dos pés.



GUIA GERAL PARA PRESCRIÇÃO DE CALÇADOS COM BASE NO ESTADO DE RISCO

Deformidade, úlcera plantar, prévia, calos, alta pressão	NÍVEL DE ATIVIDADE		
	Baixo	Moderado	Alto
Ausente	Calçado esportivo ou com altura profunda, com uma palmilha espessa (confeção individualizada, preferencialmente)	Calçado esportivo ou com altura profunda, com uma palmilha espessa; considerar o solado em mata-borrão (rocker bottom)	Calçado esportivo ou com altura profunda, com uma palmilha espessa; considerar o solado em mata-borrão (rocker bottom)
Moderado	Calçado esportivo ou com altura profunda, com uma palmilha espessa	Calçado esportivo ou com altura profunda, com uma palmilha espessa; considerar o solado em mata-borrão (rocker bottom)	Calçado esportivo ou com altura profunda, com uma palmilha espessa; considerar o solado em mata-borrão (rocker bottom); considerar calçados de confeção individualizada (sob medida) com palmilhas mais espessas; considerar a descarga
Grave	Calçados de confeção individualizada (sob molde), com palmilhas espessas	Calçados de confeção individualizada (sob medida), com palmilhas espessas, com descarga, com solado em mata-borrão (rocker bottom)	Calçados de confeção individualizada (sob medida), com palmilhas espessas, com descarga mais complexa, com solado em mata-borrão (rocker bottom)



INFECÇÃO NO PÉ DIABÉTICO

Tipo de Infecção	Tratamento	Duração de Tratamento
Úlceras não infectadas	Não requerem terapia antibiótica	
Infecção leve	Penicilinas semi-sintéticas (dicloxacilina, cloxacilina, flucloxacilina) ou cefalosporinas de 1ª geração (cefalexina). Tratar ambulatorialmente exceto se contra-indicado	Geralmente 1 a 2 semanas
Infecção moderada	Cobertura de amplo espectro caso seja necessário antibioticoterapia empírica de adequadas (ertapenem, imipenem) ou uma penicilina/mibidores da penicilinase (piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam ou amoxicilina clavulanato). Combinações de fluoroquinolona (ciprofloxacina ou levofloxacina) com clindamicina. Se houver história prévia ou forte suspeita de infecção por estafilococo metilino-resistente (MRSA), considerar o uso empírico da classe das oxazolidinonas (linezolida) ou a classe dos glicopeptídeos (vancomicina). Hospitalização pode ser necessária para intervenção cirúrgica	Duas a quatro semanas, na ausência de envolvimento ósseo
Infecção grave	Conduzir similar à exposta acima, mas requer tratamento urgente com hospitalização inicial e antibióticos por via endovenosa	Duas a quatro semanas dependendo da natureza de qualquer cirurgia e da presença de bacteremia
Osteomielite	Diagnóstico difícil. O tratamento requer consideração tanto de ressecção cirúrgica de ossos infectados ou necróticos e terapia antimicrobiana. Em alguns casos, terapia antimicrobiana supressiva, isoladamente	Todo o osso envolvido é removido (cirurgia ablativa); tratamento baseado no envolvimento de tecidos moles; e se não houver infecção, recomenda-se profilaxia por até 72 horas; se houver infecção, tratamento por duas semanas. Osso remanescente infectado mas viável: tratamento por 4 a 6 semanas. Osso inviável/remanescente: mínimo de 6 a 12 semanas (esquemas antibióticos de longo prazo são utilizados algumas vezes para suprimir a infecção, ao invés de tentar curá-la)

Figura 7 B. Guia de bolso para exame dos pés.

SISTEMA DA UNIVERSIDADE DO TEXAS PARA CLASSIFICAÇÃO DE ÚLCERAS DO PÉ

Grau	Descrição	Estágio
0	Lesão pré ou pós ulcerativa	A-D
1	Superficial	A-D
2	Atinge o tendão ou a cápsula	A-D
3	Atinge o osso	A-D

ESTÁGIOS:  
**A** = sem infecção ou isquemia; **B** = infecção;  
**C** = isquemia; **D** = infecção + isquemia

RESUMO DAS INDICAÇÕES PARA DIFERENTES CURATIVOS E DISPOSITIVOS

Apêndice da lesão	Alternativas terapêuticas
Presença de tecido necrótico escurecido e seco	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrogel</li> <li>Debridamento</li> </ul>
Presença de fibrina ou tecido necrótico úmido	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrocolóide</li> <li>Hidrogel, se apresentar leve exudato</li> <li>Alginato, se apresentar exudato intenso</li> </ul>
Lesão cavilhada ou osso exposto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia com pressão negativa</li> <li>Gel hidrocolóide</li> <li>Cobertura hidrocélular ou espumosa</li> </ul>
Lesão bastante exudante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alginato</li> <li>Hidrocolóides de "nova geração"</li> <li>Cobertura hidrocélular ou espumosa</li> </ul>
Lesão em processo de granulação	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrocolóide</li> <li>Cobertura hidrocélular ou espumosa</li> <li>Tecido produzido por bio-engenharia</li> <li>Hidrofibra</li> <li>Alginato</li> </ul>
Lesão superficial ou abrasão dérmica, queimadura superficial ou no local de enxertia de pele	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrocolóide</li> <li>Cobertura hidrocélular ou espumosa</li> <li>Hidrogel</li> <li>Filme</li> <li>Tule de náilon ou rayon e interface</li> </ul>
Lesão com odor desagradável intenso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Curativos de carvão ativado</li> </ul>

## Leitura sugerida

Recomendação de realização de procedimentos extracardíacos para diagnóstico de DAP: Portaria nº 272, de 15 de junho de 2011.

## Referências bibliográficas

- Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA *et al.* The 2015 Guidance on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Disponível em: <<http://www.iwgdf.org>>. Acesso em: 20/07/2015.
- Unwin N. The diabetic foot in the developing world. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(Suppl 1):S31-S3.
- Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G *et al.* The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005; 366:1719-24.
- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with Diabetes. *JAMA.* 2005; 293:217-28.
- Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputations. Basis for prevention. *Diabetes Care.* 1990; 13:513-21.
- Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P *et al.* Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care.* 2006 aug; 29(8):1784-7.
- Prompers L, Schaper N, Apelqvist J *et al.* Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. *The Eurodiale Study. Diabetologia* 2008 may; 51(5):747-55.
- Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care.* 1998 may; 21(5):855-9.
- Reiber GE, LeMaster JW. Epidemiology and economic impact of foot ulcers. In: Boulton AJM, Cavanagh P, Rayman G, eds. *The Foot in diabetes.* 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons. 2006; 1:1-16.
- Ragnarson T, Apelqvist J. Health economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(Suppl 2):S132-S9.
- Pedrosa HC, Leme LAP, Novaes C *et al.* The diabetic foot in South America: progress with the Brazilian Save the Diabetic Foot Project. *Int Diabetes Monitor.* 2004; 16(4):17-24.
- Rezende KF, Ferraz MB, Malerbi DA *et al.* Predicted annual costs for inpatients with diabetes and foot ulcers in a developing country – a simulation of the current situation in Brazil. *Diabetes UK. Diabetic Medicine.* 2010; 27:109-12.
- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC *et al.* American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28:956-62.
- Tapp R, Shaw J. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: *Diabetic Neuropathy.* Tesfaye S, Boulton AJM, eds. Oxford: Oxford Diabetes Library. 2009; 1:1-8.
- van Schie CHM. Neuropathy: mobility and quality of life. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(Suppl 1):S45-S51.
- Fernando DJ, Masson EA, Veves A *et al.* Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care.* 1991; 14:8-11.
- Veves A, Murray HJ, Young MJ *et al.* The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. *Diabetologia.* 1992; 35:660-3.
- International Consensus on the Diabetic Foot. In: Pedrosa HC e Andrade, trans. SES-DF, MS, 2001.
- Jude ED, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes – review. *Diabet Med.* 2010; 27:4-14.
- Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J *et al.* IWGDF Guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 [in press].
- Schaper NC. Lessons from Eurodiale. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28(Suppl 1):21-6.
- Pedrosa HC, Tavares FS. As vias para a ulceração. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM, eds. *Neuropatias e pé diabético.* Rio de Janeiro: AC Farmacêutica. 2014; 21:144-59.
- Schaper NC, Huijberts M, Pickwell K. Neurovascular control and neurogenic inflammation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(Suppl 1):S40-S4.
- Monier VM, Stevens VJ, Cerami A. Maillard reactions involving proteins and carbohydrates in vivo: relevance to diabetes mellitus and aging. *Prog Food Nutr Sci.* 1981; 5:315-27.
- Meerwaldt R, Links TP, Graaf R *et al.* Increased accumulation of skin AGES precedes and correlates with clinical manifestation of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2005; 48:1644-73.
- Lapolla A, Piarulli F, Sartore G *et al.* AGES and antioxidant status in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. *Diabetes Care.* 2007; 30:670-8.
- Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet.* 2005; 366:2058-61.
- Gomes MB, Gianella D, Faria M *et al.* Prevalence of the type 2 diabetic patients within the targets of care guidelines in daily practice: a multicenter study in Brazil. *Rev Diabetic Stud.* 2006; 3:73-8.
- Bus SA, Van Netten JJ, Lavery LA *et al.* IWGDF Guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 [in press].
- Vileikyte L, Gonzalez J. Reconhecimento e manuseio das questões psicossociais na neuropatia diabética. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM, eds. *Neuropatias e pé diabético.* Rio de Janeiro: AC Farmacêutica. 2014; 22:120-43.
- Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ *et al.* Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care.* 1999; 22:157-162.
- Pedrosa HC. Neuropatia diabética. [E-Book, SBD 2014]. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br>>.
- Pham H, Armstrong DG, Harvey C *et al.* Screening techniques to identify the at risk patients for developing diabetic foot ulcers in a prospective multicenter trial. *Diabetes Care.* 2000; 23:606-11.
- Mayfield JE, Sugarman JR. The use of Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in people with diabetes. *J Fam Practice.* 2000; 49:S17-S29.
- Boulton AJM, Armstrong D, Albert S *et al.* ADA-AACE Task Force. *Diabetes Care.* 2008; 31:1679-85.
- Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10 g-monofilaments. *Diabetes Care.* 2000; 23:984-8.
- Abbot CA, Carrington AL, Ashe H *et al.* The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community based patient cohort. *Diabet Med.* 2002; 20:377-84.
- Young MJ, Breddy JL, Veves A *et al.* The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds: a prospective study. *Diabetes Care.* 1994; 17:557-60.
- Pérez JAM, Vitarella G, Guzmán JR *et al.* Guias ALAD de pie diabético. *Rev da ALAD.* 2010 jun; 17(2):73-84.
- Patasky Z, Assal JP, Conne P *et al.* Plantar pressure distribution in type 2 diabetic patients without peripheral neuropathy and peripheral vascular disease. *Diabet Med.* 2005; 22:762-7.
- Silvino N, Evanski PM, Waugh TR. The Harris and Beath foot-printing mat: diagnostic validity and clinical use. *Clin Orthop* 1980; 151:265-9.
- Van Schie CHM, Abbot CA, Vileikyte L *et al.* A comparative study of Podotrack, a simple semiquantitative plantar pressure measuring device and the optical pedobarograph in the assess-

- ment of pressures under the diabetic foot. *Diabetic Med.* 1999; 16:154-9.
43. Boulton AJM. The pathway to ulceration. In: Boulton AJM, Cavanagh O, Rayman G, eds. *The foot in diabetes*. 4th ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2006; (5):51-67.
  44. Andros G, Harris RW, Dulawa LB *et al.* The need for arteriography in diabetic patients with gangrene and palpable foot pulses. *Arch Surg.* 1984; 119:1260-3.
  45. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S *et al.* 2011 ACCF/AHA Focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(19):2020-45.
  46. Pedrosa HC, Pimazoni A, trads. *Guia de bolso para exame dos pés*. 2010. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br>>.
  47. Bowering K, Ekoé JM, Kalla TP. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Foot Care.* 2008; S143-S53.
  48. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28(Suppl 1):225-31.
  49. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(Suppl 1): S3-S6.
  50. Pedrosa HC, Tavares SF, Saigg MAC *et al.* Programa Passo a Passo (Step by Step) – Fichas clínicas. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM, eds. *Neuropatias e pé diabético*. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica. 2014; 22:144-59.
  51. Bakker K, Abbas ZG, Pendsey S. Step by Step, improving diabetic foot care in the developing world. A pilot study for India, Bangladesh, Sri Lanka and Tanzania. *Practical Diabetes International.* 2006; 23(8):365-9.
  52. Peters EJ, Lavery LA. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care.* 2001; 24(8):1442-7.
  53. Young RJ. The organization of diabetic foot care: evidence-based recommendations. In: Boulton AJM, Cavanagh PR, Rayman G, eds. *The foot in diabetes*. 4th ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2006. pp. 398-403.
  54. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Clinical Guidelines CG10. Type 2 Diabetes: prevention and management of foot problems. CG10. London: NICE, 2004 jan [review 2011 mar]. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/guidance/CG10>>. [Update publication planned for August 2015].
  55. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Clinical Guidelines CG119. Type 2 Diabetes: in-patient management of diabetic foot. London: NICE, 2004 jan [review 2011 mar]. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/guidance/CG119>>. [Update publication planned for August 2015].
  56. Game FL, Apelqvist J, Attinger C *et al.* IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 [in press].
  57. Bus SA, Armstrong DG, Van Deursen RW *et al.* IWGDF Guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 [in press].
  58. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M *et al.* IWGDF Guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 [in press].
  59. Diretrizes Brasileiras para o Tratamento das Infecções em Úlceras Neuropáticas dos Membros Inferiores. 2010; 14(1):1413.

# Doença Renal do Diabetes

## Introdução

A classificação atual da doença renal crônica, independentemente da etiologia, é baseada na taxa de filtração glomerular (TFG) e na excreção urinária de albumina (EUA),<sup>1</sup> pois tem sido extensamente reconhecida a relação desses dois parâmetros com desfechos adversos renais e mortalidade. Dessa maneira, tem havido uma ampliação do espectro das apresentações clínicas da doença renal do diabetes (DRD), sendo o fenótipo da doença renal não albuminúrica, caracterizada por redução isolada da TFG, cada vez mais reconhecido. O termo nefropatia diabética deve ser atualmente, portanto, reservado somente para pacientes com proteinúria detectável persistente, em geral associada à elevação da pressão arterial. A DRD, na forma de elevação da EUA, pode acometer de 30 a 50% dos pacientes com diabetes.<sup>2</sup> Em aproximadamente 1/5 dos casos, observa-se a redução isolada da TFG.<sup>3,4</sup> Em estudos realizados no sul do Brasil, verificou-se que 37% dos pacientes com DM tipo 2 (DM2) e 34% dos pacientes com DM tipo 1 (DM1) apresentam aumento da EUA.<sup>5,6</sup>

Embora a taxa de complicações crônicas relacionadas com o DM venha diminuindo nas últimas duas décadas, tendo ocorrido uma redução aproximada de 30% na DRD em suas fases mais avançadas, ainda é muito grande o número de pacientes afetados, pois a incidência de DM continua aumentando.<sup>7</sup> Por este motivo, a DRD permanece sendo a principal causa de doença renal crônica em pacientes ao ingressarem em programas de diálise,<sup>8</sup> inclusive no Brasil.<sup>9,10</sup>

A DRD está associada ao aumento de mortalidade,<sup>11-15</sup> principalmente relacionada com a doença cardiovascular.<sup>11,14</sup> O aumento da EUA é importante fator de risco para eventos coronarianos,<sup>16,17</sup> e para o desenvolvimento e progressão da DRD.<sup>14,15</sup> Esse risco foi originalmente demonstrado na década de 1980.<sup>18-20</sup>

Com base nos valores crescentes de EUA, a DRD tem sido historicamente classificada em três fases: normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria.<sup>21</sup> Entretanto, a progressão destes estágios não é inexorável, podendo ocorrer regressão da microalbuminúria em cerca de 30% dos pacientes,<sup>14</sup> em geral associada a intervenções terapêuticas.<sup>22</sup> Os pontos de corte para classificação dos valores de EUA (macro e microalbuminúria) são relativamente arbitrários, já que foram originalmente determinados a partir de coortes com número limitado de pacientes com DM1.<sup>18-20</sup> É mais provável que exista um contínuo risco para os desfechos relacionados com o aumento da EUA. De fato, pacientes com DM2 e valores normais “elevados”

de EUA têm maior risco de eventos cardiovasculares, renais e de mortalidade.<sup>23</sup> Na DRD, além da possibilidade da ocorrência de TFG reduzida com EUA normal,<sup>4,24-26</sup> recentemente, foi demonstrado que, em até 60% dos pacientes com DM1, pode ocorrer a perda precoce e acentuada da TFG (> 3,5 mL/min/ano) antes do aparecimento da microalbuminúria. São esses os pacientes que progredirão para a fase final da DRD.<sup>27</sup>

Apesar dos questionamentos acerca da importância do valor do aumento da EUA como um marcador da DRD, em recente revisão de ensaios clínicos randomizados (ECR), de metanálises e de grandes estudos observacionais, o papel da microalbuminúria como fator de risco para eventos cardiovasculares e progressão de DRD foi reforçado.<sup>28</sup> Neste contexto, é importante salientar que a tanto a EUA como a TFG são preditores independentes de doença cardiovascular e de mortalidade no paciente com DM2.<sup>29,30</sup>

A Associação Americana de Diabetes (ADA, do inglês American Diabetes Association) recomenda para avaliação da DRD a estimativa da TFG e a medida da EUA.<sup>12</sup> Recentemente, a albuminúria passou a ser classificada apenas como EUA normal ou EUA aumentada, esta última em substituição aos termos microalbuminúria e macroalbuminúria. No entanto, esses termos ainda são amplamente utilizados. A Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) confirma a modificação da nomenclatura, mas divide a EUA em três extratos: normal, aumentada e muito aumentada.

## Diagnóstico da doença renal do diabetes

O rastreamento da DRD deve ser iniciado logo ao diagnóstico do DM nos pacientes com DM2 e após 5 anos do início no DM1. No entanto, pacientes com DM1 que se encontrem na puberdade ou com DM persistentemente descompensado têm de ser rastreados independentemente dessas indicações. O rastreamento precisa ser anual e basear-se na medida da albuminúria e na estimativa da TFG.<sup>12</sup>

O rastreamento deve ser iniciado preferencialmente pela medida de albumina em amostra isolada de urina (primeira da manhã ou casual),<sup>12,21,31</sup> devido à acurácia diagnóstica e à facilidade desse tipo de coleta.<sup>12,31-35</sup> Pode ser medido o índice albumina-creatinina ou apenas a concentração de albumina.<sup>12,15,31,33,34</sup> A vantagem da utilização da concentração da albumina é um menor custo sem perda de acurácia diagnóstica quando comparada com o índice.<sup>33</sup> Além disso, foi demonstrado em um estudo de coorte com 6 anos de seguimento que a concentração de albumina em amostra casual é preditiva

de eventos cardiovasculares, DRD e mortalidade em geral.<sup>15</sup> Recente metanálise (14 estudos, 2.708 pacientes) comprovou a acurácia diagnóstica da medida da concentração isolada de albumina em amostra de urina, não havendo diferença em relação ao índice albumina-creatinina.<sup>36</sup> Apenas em pacientes com EUA marcadamente elevada (macroalbuminúria, EUA > 300 mg/g) e diminuição da TFG, o índice albumina-creatinina parece ser mais acurado do que a medida isolada de concentração urinária de albumina.<sup>37</sup>

Todo teste de albuminúria anormal deve ser confirmado em duas de três amostras coletadas em um intervalo de 3 a 6 meses, devido à variabilidade diária da EUA.<sup>12,31,35</sup> Fatores como exercício durante o período de coleta de urina, febre, insuficiência cardíaca, hiperglicemia grave e hipertensão arterial não controlada podem elevar os valores de EUA.<sup>38</sup> Embora seja sugerido que infecção urinária possa interferir nos valores de EUA, recentemente foi constatado que a existência de bacteriúria não interfere de maneira apreciável nas medidas de albuminúria, não sendo necessária, como rotina, a realização de urocultura concomitante à EUA,<sup>39</sup> achado confirmado em recente metanálise que incluiu 305 estudos observacionais conduzidos em 1.552 pacientes com DM.<sup>40</sup>

A medida de albuminúria deve ser realizada por um método acurado e padronizado.<sup>41</sup> O Quadro 1 descreve os pontos de corte diagnósticos atualmente adotados para o diagnóstico de DRD com base em valores de albuminúria. Conforme já mencionado, a ADA recomenda o uso dos termos albuminúria normal e elevada para valores acima do normal (englobando as categorias anteriormente denominadas de micro e macroalbuminúria). Já a KDIGO, que representa as diretrizes de nefrologia, sugere o uso de três faixas: albuminúria normal (< 30 mg/g = mg albumina/g de creatinina), albuminúria elevada (30 a 300 mg/g) e albuminúria muito elevada (> 300 mg/g), que fariam a correspondência com as faixas de micro- e macroalbuminúria respectivamente, mas reforçando o abandono do uso desses termos.

Na impossibilidade de realizar-se a medida da EUA, o cálculo de proteínas totais pode ser também utilizado. Os pontos de corte adotados, proteinúria em amostra  $\geq 430$  mg/ℓ ou em urina de 24 h > 500 mg correspondem a valores muito elevados de EUA (macroalbuminúria).<sup>21</sup> Também a verificação de proteínas no exame qualitativo de urina sugere EUA elevada, pois, em geral, sua ocorrência refere-se a um valor de proteínas totais na urina > 500 mg/24 h.<sup>21</sup>

A estimativa da TFG com equações deve ser realizada rotineiramente com a medida da albuminúria.<sup>12</sup> A concentração sérica da creatinina não pode ser usada como índice isolado de avaliação de função renal, já que sofre influência de vários fatores extrarrenais, como a variação da massa muscular e de alguns medicamentos.<sup>42</sup> A equação de Cockcroft-Gault [(140 – idade) ×

peso/(72 × creatinina) × 0,85 (se mulher)], apesar de amplamente utilizada para estimar a TFG, é pouco acurada.<sup>43,44</sup> Na prática clínica atual, a TFG deve ser estimada por meio de equações que empreguem a creatinina sérica e sejam ajustadas para idade, gênero e etnia. Precisa ser empregado preferencialmente um método de medida de creatinina sérica calibrado, isto é, equiparado pelo fabricante do ensaio a um método de referência internacional reconhecido pelo NIST (National Institute of Standards and Technology). O laboratório de análises clínicas que realiza o exame dispõe dessa informação. Uma das equações mais utilizadas para estimar a TFG é a do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD),<sup>45</sup> sendo que esta fórmula foi posteriormente adaptada ao uso com valores de creatinina sérica calibrados. A equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) foi desenvolvida posteriormente,<sup>46</sup> no ano de 2009, e tem melhor acurácia do que as anteriores, especialmente na faixa de normalidade. Entretanto, sua acurácia parece ser menor em pacientes com DM quando comparada com seu uso em indivíduos sem DM, com tendência a subestimar a TFG dentro da faixa da normalidade.<sup>47,48</sup> Calculadoras facilmente utilizáveis e que empregam essas equações para determinar a TFG estão disponíveis *online*: <www.kidney.org>. Os laboratórios deverão calcular a TFG estimada com a equação CKD-EPI ou MDRD e reportá-la sempre no laudo toda a vez que for solicitada dosagem de creatinina sérica.<sup>49</sup> No entanto, um levantamento regional no sul do Brasil demonstrou que esta orientação é seguida por apenas 10% dos laboratórios comerciais.<sup>50</sup>

O Quadro 2 descreve os estágios da DRD com base nos níveis de TFG e EUA. Essas informações possibilitam diferentes combinações considerando a TFG e o valor da albuminúria, o que pode ter implicações clínicas relevantes no manejo dos pacientes. Por fim, lembrar que frequentemente pacientes com DM apresentam a DRD com aumento de EUA e TFG normal.

A cistatina C sérica é, assim como a creatinina sérica, um marcador endógeno da TFG. Alguns estudos têm demonstrado que, em pacientes com DM, a cistatina seria um melhor preditor de doença renal avançada e de mortalidade quando comparada à creatinina sérica.<sup>52</sup> Segundo as últimas diretrizes de nefrologia, a cistatina C deve ser solicitada quando a TFG estimada com a equação CKD-EPI estiver entre 45 e 60 mL/min, especialmente se não houver outras evidências de doença renal, para dirimir dúvidas quanto aos achados com a TFG

**Quadro 1** Valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico de doença renal do diabetes.

Amostra casual de urina	Valores
Concentração de albumina <sup>15</sup>	$\geq 14$ mg/ℓ
Índice albumina:creatinina <sup>12</sup>	$\geq 30$ mg/g
Amostra de urina de 24 h <sup>21</sup>	$\geq 30$ mg/24 h

**Quadro 2** Doença renal do diabetes | Estágios de classificação da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular e excreção urinária de albumina.

Estágios	Descrição	Taxa de filtração glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	TFG normal ou elevada*	$\geq 90$
2	TFG levemente reduzida*	60 a 89
3A	Moderada redução da TFG	45 a 59
3B	Redução marcada da TFG	30 a 44
4	Redução grave da TFG	15 a 29
5	Insuficiência renal	< 15

\*EUA elevada (adaptado de Levey *et al.*);<sup>51</sup> TFG: taxa de filtração glomerular; EUA: excreção urinária de albumina.

baseada em equações da creatinina.<sup>49</sup> Calculadoras *online* já disponibilizam o cálculo da TFG a partir da cistatina C (www.kidney.org). Ainda mais recentemente, tem sido sugerido o uso de equações combinadas que incluam a cistatina e a creatinina séricas para avaliar a TFG.<sup>53</sup>

Além da EUA elevada como expressão de lesão glomerular na DRD, outros marcadores glomerulares têm sido avaliados, como a excreção urinária de transferrina, ceruloplasmina, adiponectina, laminina e proteínas podocitárias. No entanto, nenhum desses marcadores mostrou-se superior em relação à albuminúria até o momento.<sup>54</sup> Além disso, os túbulos e o interstício renal também parecem apresentar uma função na patogênese da DRD. O acometimento tubular poderia inclusive preceder o envolvimento glomerular, pois várias proteínas e enzimas tubulares são detectáveis antes da elevação da EUA e da queda da TFG: NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), NAG (*N-acetyl glucosaminidase*), KIM-1 (*kidney injury molecule 1*),  $\alpha$ 1- e  $\beta$ 2-microglobulinas, L-FABP (*fatty acid binding protein*) e RBP4 (*retinol binding protein 4*). Estudos mais robustos são ainda necessários para definir o verdadeiro papel desses biomarcadores na detecção precoce da DRD.<sup>52</sup>

## Diagnóstico diferencial da doença renal do diabetes

O aumento da EUA ou a redução da TFG em pacientes com DM podem ser causados por outra doença renal não relacionada com o DM. O paciente deve ser submetido à avaliação adicional nas seguintes situações: início da proteinúria em pacientes com duração do DM inferior a 5 anos, em especial no DM1;<sup>55</sup> início da proteinúria abrupto e rapidamente progressivo, não compatível com o curso clínico da DRD;<sup>21</sup> alterações no sedimento urinário, como cilindros hemáticos, leucocitários e acantócitos;<sup>56</sup> manifestações clínicas de outra doença sistêmica e ausência de retinopatia e neuropatia em pacientes com DM1,<sup>34</sup> visto que nestes a retinopatia diabética precede o surgimento de DRD.<sup>56</sup> Nos pacientes com DM2, a ausência de retinopatia e neuropatia não excluem DRD, pois apenas 57% dos pacientes com DM2 proteinúricos, com diagnóstico de ND confirmado por biopsia, apresentam retinopatia diabética.<sup>56</sup> Entretanto, uma recente metanálise que incluiu mais de 2.000 pacientes com DM2, todos com comprovação de DRD por biopsia e a maioria com indicação de biopsia por suspeita de outra possível causa de nefropatia, comprovou que a retinopatia diabética é útil no diagnóstico da DRD. Os valores preditivos positivo e negativo da retinopatia foram de 72 e 69%, respectivamente, tendo a forma proliferativa de retinopatia diabética 98% de especificidade para o diagnóstico da DRD.<sup>57</sup> A diminuição rápida e acentuada da TFG (> 30%) após o início de terapia com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina (BRA) sugere estenose da artéria renal,<sup>34</sup> devendo esta possibilidade ser avaliada, especialmente em pacientes com vasculopatia.

## Tratamento da doença renal do diabetes

Tradicionalmente, os objetivos do tratamento da DRD incluem reduzir a EUA, tendo como alvo a obtenção de valores normais de EUA (normoalbuminúria), evitar o aumento

progressivo da mesma e desacelerar o declínio da TFG, além de prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares. A medida da EUA vem sendo usada como um desfecho substituto para desfechos mais duros, como a insuficiência renal e/ou morte, embora existam controvérsias sobre essa utilização da EUA.<sup>58,59</sup> As principais estratégias de tratamento da DRD, não incluindo tratamento de substituição renal (diálise e transplante), estão descritas no Quadro 3.

## Controle glicêmico intensificado

O papel do controle glicêmico intensificado sobre a progressão da DRD, de microalbuminúria para macroalbuminúria e sobre o declínio da TFG nos pacientes com valores de EUA marcadamente elevados (macroalbuminúrios) não está completamente esclarecido.<sup>61-64</sup>

Em pacientes com DM2 recém-diagnosticado, o estudo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) não observou benefício em desfechos renais quando o tratamento intensivo da hiperglicemia foi comparado ao tratamento convencional (HbA1c 7,0% vs. 7,9%).<sup>65</sup> Entretanto, quando os desfechos

Quadro 3 Estratégias do tratamento em pacientes com doença renal do diabetes.<sup>12,13,21,60</sup>

Intervenção	Descrição
Fármacos que atuam no SRAA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II Antagonistas dos receptores da aldosterona Inibidores diretos da renina
Restrição proteica	Restrição moderada de proteínas: 0,8 g/kg peso/dia em casos de progressão da DRD e redução da TFG
Controle pressórico	Uso de diuréticos tiazídicos (furosemida se TFG < 30 mL/min), antagonistas do cálcio e/ou betabloqueadores e/ou vasodilatadores Alvo: pressão arterial $\leq$ 140/80 mmHg ou $\leq$ 130/80 mmHg – situações especiais: jovem, risco elevado de AVC
Controle glicêmico	Alvo: HbA1c < 7% Individualizar de acordo com a presença de comorbidades
Controle de lipídios	Paciente não dialítico: $\geq$ 50 anos de idade: uso de estatina < 50 anos de idade e presença de DCV estabelecida ou risco cardiovascular em 10 anos > 10%: uso de estatina Paciente dialítico: Manter hipolipemiante se introduzido antes da diálise Indicar início de estatina apenas em situações especiais (p. ex., infarto do miocárdio etc.)

AVC: acidente vascular cerebral; DCV: doença cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicada; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TFG: taxa de filtração glomerular.

microvasculares foram analisados em conjunto, houve redução de risco em 25% com o tratamento intensificado. Outros estudos clínicos randomizados (ECR) (ACCORD, ADVANCE, VADT) não demonstraram haver um benefício inequívoco do controle intensivo na DRD durante o período de intervenção. Diferentemente do UKPDS, esses estudos incluíram pacientes com doença cardiovascular prévia ou presença de fatores de risco cardiovasculares. No estudo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD),<sup>66</sup> a incidência de macroalbuminúria foi reduzida em 29% no grupo sob tratamento intensivo em relação ao tratamento convencional (HbA1c 7,2% vs. 7,6%), embora não tenha havido proteção no tocante à queda da TFG ou incidência de doença renal terminal. O mesmo foi observado no estudo Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE),<sup>67</sup> no qual o grupo tratado intensivamente (HbA1c 6,5% vs. 7,3%) teve redução na incidência de macroalbuminúria (2,9% vs. 4,1% no grupo-controle), também sem efeito na TFG. Entretanto, no acompanhamento médio de 5,9 anos pós-estudo, os pacientes submetidos ao tratamento intensivo apresentaram uma redução de 46% no risco de progressão para doença renal terminal.<sup>68</sup> No entanto, o número de eventos absolutos foi pequeno, não se observou efeito do tratamento intensivo nas complicações microvasculares maiores como um grupo nem efeito na mortalidade geral ou relacionada com a doença renal. No Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT),<sup>69</sup> a terapêutica intensificada (HbA1c 6,9% vs. 8,4%) não preveniu a progressão de microalbuminúria para macroalbuminúria, embora os valores de albuminúria tenham sido menores ao final do estudo no grupo sob tratamento intensificado. Analisados em conjunto, os resultados desses estudos sugerem que a obtenção de valores de HbA1c < 7% tem um pequeno efeito no retardo da progressão da albuminúria em pacientes com DM2, e que a ação protetora de progressão para insuficiência renal, se existente, só é observada após períodos longos de melhora do controle glicêmico. Embora os resultados desses estudos sejam aparentemente contraditórios em relação aos do UKPDS,<sup>61,62-64</sup> deve-se levar em conta que os pacientes incluídos apresentavam uma duração média conhecida do DM de 8 a 11 anos, evidências de doença cardiovascular e/ou associação com fatores de risco cardiovascular, indicando, portanto, estágios já avançados da evolução do DM. Ainda, nesse contexto, vale lembrar que, em uma metanálise de ECR, foi demonstrado que um controle glicêmico estrito em pacientes com DM2 não reduz a mortalidade geral ou complicações microvasculares, inclusive a DRD. Contudo, um controle glicêmico intensificado aumenta em 30% o risco de hipoglicemia grave.<sup>70</sup>

Um único ECR conduzido em 160 pacientes com DM2 microalbuminúricos e seguimento de 7,8 anos revelou um efeito benéfico do controle glicêmico intensificado (HbA1c 7,9% vs. 9%) sobre a perda de função renal avaliada pela TFG, além da redução da albuminúria. Entretanto, nesse estudo, um efeito independente de melhor controle glicêmico não foi verificado, pois os pacientes do grupo em tratamento intensificado estavam sob intervenção múltipla: controle glicêmico intensificado, uso de IECA, ácido acetilsalicílico e hipolipemiantes.<sup>64</sup>

Em pacientes com DM1, o estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) não observou redução na progressão para macroalbuminúria nos pacientes que eram microalbuminúricos no início do estudo.<sup>62</sup> Todavia, esse trabalho

não tinha poder suficiente para demonstrar esse benefício, já que somente 73 pacientes eram inicialmente microalbuminúricos. Portanto, não existia até então evidência em pacientes com DM1 de que o controle glicêmico intensificado tivesse vantagem na progressão da DRD. Entretanto, um estudo observacional prospectivo acompanhou 349 pacientes com DM1 e proteinúria (DRD estágios 1 a 3) por até 15 anos. O grupo que melhorou o controle glicêmico durante o período de observação apresentou menor queda da TGF e menor prevalência de doença renal terminal (29%) em comparação com os pacientes que mantiveram um mau controle glicêmico (42%). A diminuição da HbA1c em 1 ponto foi associada a uma proteção de 24% para evolução de doença renal terminal (*hazard ratio* [HR] 0,76; intervalo de confiança [IC] 95% 0,63 a 0,91; p=0,003).<sup>71</sup>

É ainda possível que os valores extremos de HbA1c estejam associados a desfechos negativos na DRD. Em estudo que avaliou 23.296 pacientes com DM e TFG < 60 mL/min, valores de HbA1c > 9 e < 6,5% foram relacionados com maior mortalidade.<sup>72</sup> Essa curva em “U” da mortalidade ligada à HbA1c foi recentemente também demonstrada em 9.000 pacientes com DM em hemodiálise para valores de HbA1c < 7,0 e > 7,9%.<sup>73</sup>

Com relação aos fármacos orais utilizados para tratamento da hiperglicemia, o grau de função renal deve ser considerado na escolha do agente. Pacientes com TFG < 30 mL/min têm absoluta contraindicação para o uso da metformina. Valores de TFG de 30 a 59 mL/min precisam alertar sobre outros fatores de risco para acidose láctica antes da prescrição ou da continuidade do uso da metformina.<sup>74</sup> Entretanto, essa contraindicação tem sido bastante discutida devido à escassa evidência de que o uso da metformina realmente esteja relacionado com risco aumentado de acidose láctica em pacientes com doença renal.<sup>75</sup> Já as sulfonilureias e seus metabólitos, com exceção da gliclazida e glipizida, não devem ser utilizadas, ou utilizadas com muita cautela, em pacientes com perda significativa de função renal.<sup>76</sup> A acarbose, um inibidor da  $\alpha$ -glicosidase intestinal, pode ser utilizada até valores de TFG > 30 mL/min (creatinina sérica até 2 mg/dL),<sup>77</sup> pois, em estágios mais avançados, existe a preocupação de que seus metabólitos acumulem-se, levando ao dano hepático. As glitazonas, sendo atualmente a pioglitazona o representante disponível desta classe no mercado, podem ser alternativas no tratamento desses pacientes, pelo baixo risco de hipoglicemia e por não necessitar de ajuste de dose na doença renal e serem seguras do ponto de vista cardiovascular.<sup>78</sup> Entretanto, potenciais efeitos colaterais devem ser levados em conta, como anemia, retenção hídrica, ganho de peso, aumento de risco de fraturas e insuficiência cardíaca. Entre os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) – vildagliptina, sitagliptina, linagliptina e saxagliptina –, apenas a linagliptina não requer ajuste no caso de perda de função renal. Para os demais representantes, são recomendados ajustes de acordo com os estágios de DRD.<sup>79,80</sup> A exenatida, a liraglutida e a lixisenatida, fármacos anti-hiperglicêmicos de uso subcutâneo, representam os análogos do peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1). Estes medicamentos estão indicados para uso em pacientes com valores de TFG de > 30 mL/min.<sup>81</sup> Já os análogos do GLP-1 de longa duração (uso semanal) como a albiglutida, poderiam ser utilizados nos diferentes estágios da DRD.<sup>82</sup> Um grupo de pesquisadores independentes sugeriu um risco aumentado de pancreatite e tumor de pâncreas

neuroendócrino maligno em pacientes com DM2 tratados com agonistas GLP-1, análogos do GLP-1 e inibidores da DPP-4.<sup>83</sup> Recentemente, entretanto, as agências de saúde europeia (EMA; do inglês, European Medicines Agency) e americana (FDA) realizaram uma avaliação dos dados de pós-comercialização e concluíram que não existem evidências que confirmem possível associação causal destes fármacos com pancreatite e neoplasia pancreática.<sup>84</sup>

Outra classe de medicamentos anti-hiperglicêmicos de uso oral são os inibidores do cotransporte tubular renal de sódio-glicose (inibidores do SGLT2), como dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina. Atuam inibindo a reabsorção tubular proximal de glicose e sódio, por mecanismo independente de insulina, promovendo um aumento de glicosúria com melhora do controle glicêmico, perda de peso e redução da pressão arterial. No entanto, ocorre um aumento de infecções urogenitais por fungos. Esses medicamentos dependem da habilidade renal de filtrar glicose e não devem, portanto, ser utilizados em pacientes com TFG < 45 mL/min.<sup>85</sup>

Em fases mais avançadas da DRD, a produção de insulina endógena é reduzida e, em geral, os pacientes com DM2 necessitam usar insulina para melhorar o controle glicêmico. Com a progressão da DRD, as necessidades de insulina podem variar. Um estudo em pacientes com DM1 demonstrou que aqueles com TFG < 60 mL/min, quando comparados aos com TFG > 90 mL/min, tiveram em média uma redução da necessidade do análogo de insulina de longa duração (insulina basal) de 30 e 27% para as insulinas glargina e detemir, respectivamente.<sup>86</sup> Da mesma maneira, os pacientes com TFG < 60 mL/min necessitaram uma dose de insulina ultrarrápida lispro 33% menor que os pacientes com TFG > 90 mL/min. Diminuição similar da dose foi observada para a insulina regular humana. Entretanto, esse efeito não foi observado para a insulina aspart.

Não avaliado nesse estudo, o análogo de longa duração recentemente comercializado no Brasil, a insulina degludeca, não necessita ajuste de dose de acordo com a função renal, podendo ser utilizado até em estágios terminais da doença renal.

## Controle intensificado da pressão arterial e bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), independentemente do agente utilizado, apresenta efeito benéfico sobre a progressão da DRD (aumento da EUA).<sup>87</sup> Metanálise recente confirmou que uma redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica diminui o risco de desenvolvimento de albuminúria anormal, além de diminuir a mortalidade total, eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC) e piora da retinopatia do DM.<sup>88</sup> No entanto, essa redução não teve efeito sobre a progressão para insuficiência renal terminal.

Os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina (SRAA), por meio de seu efeito renoprotetor específico, independentemente da redução da pressão arterial (PA), diminuem a EUA e a progressão para estágios mais avançados da DRD.<sup>89,90-93</sup> Em pacientes com DM2, dois grandes ECR avaliaram o efeito protetor do tratamento intensificado da HAS em pacientes com macroalbuminúria. Ambos incluíram

pacientes com aumento de creatinina ou redução de TFG e avaliaram os efeitos dos BRA. No estudo Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL),<sup>94</sup> 1.513 pacientes foram randomizados para 50 mg ou 100 mg de losartana ou placebo. Os pacientes do grupo losartana apresentaram uma redução de 35% na EUA, de 25% no risco de duplicação da creatinina sérica e de 28% na incidência de insuficiência renal terminal. Apesar de a PA ter sido menor no grupo intervenção no primeiro ano de seguimento (146/78 vs. 150/80 mmHg), não houve diferença no segundo ano e ao final do estudo. Com base neste último achado, os autores sugerem que o benefício na redução de eventos ocorreu devido ao uso específico da losartana mais do que à redução da PA. O estudo Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) confirmou alguns desses achados e avaliou o efeito específico da classe de medicamentos em uso.<sup>95</sup> Este ECR com 1.715 pacientes foi composto por três braços: placebo, anlodipino 10 mg e irbesartana 300 mg. A PA foi menor nos grupos anlodipino (141/77 mmHg) e irbesartana (140/77 mmHg) em comparação ao grupo-controle (144/80 mmHg), e sem diferença de PA entre os dois fármacos anti-hipertensivos. Entretanto, somente no grupo irbesartana foi demonstrada redução de 33% no risco de duplicação da creatinina sérica. Em ambos os estudos não se observou redução no risco de morte.

Em pacientes com DM1, o efeito protetor do tratamento intensificado da HAS em pacientes com DRD e macroalbuminúria foi inicialmente sugerido em ensaios clínicos não randomizados e que incluíram um número pequeno de pacientes (11 a 18 pacientes) há mais de 20 anos.<sup>89,96</sup> Nesses estudos, a redução da PA foi efetiva em reduzir a EUA e a queda da TFG. O efeito benéfico da redução da PA sobre EUA foi confirmado em um ECR com 129 pacientes com DM1 e macroalbuminúria, todos em uso de IECA, no qual o grupo com tratamento intensificado da PA (alvo de PA média < 92 mmHg) apresentou menor EUA (535 vs. 1.723 mg/24 h) em relação ao grupo com tratamento convencional (alvo de PA média de 100 mmHg a 107 mmHg).<sup>89</sup> No entanto, a queda da TFG foi semelhante nos dois grupos. Recentemente, uma metanálise demonstrou que o bloqueio do SRAA,<sup>97</sup> com IECA ou BRA, reduziu a albuminúria em pacientes microalbuminúricos, mas não naqueles normoalbuminúricos DM1 nem modificou a mortalidade e a TFG.

O efeito da redução da PA também foi estudado em estágios mais precoces de DRD em pacientes com DM2. ECR demonstraram que os IECA e BRA reduzem em cerca de três vezes a incidência de macroalbuminúria.<sup>92,93</sup> O estudo Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes-Heart Outcomes Prevention Evaluation (MICRO-HOPE), envolvendo pacientes com DM2,<sup>92</sup> cerca de 55% deles portadores de HAS, demonstrou benefício na prevenção da macroalbuminúria e de eventos cardiovasculares. No estudo Irbesartan in Microalbuminuria, Type 2 Diabetic Nephropathy trial (IRMA-2),<sup>93</sup> 590 pacientes com DM2, HAS e microalbuminúria foram randomizados para placebo ou irbesartana (150 mg e 300 mg). Os valores de PA mostraram-se menores nos grupos de irbesartana combinados (irbesartana 150 mg: 143/83 mmHg e irbesartana 300 mg: 141/83 mmHg) do que no grupo placebo (144/83 mmHg). Após ajuste para valores de EUA basal e de PA durante o estudo, no grupo irbesartana 300 mg, foi



demonstrada uma redução de 44% no risco de progressão para macroalbuminúria, sem efeito na queda da TFG. Uma metanálise confirmou os efeitos benéficos dos BRA e IECA em pacientes com DM2, em fases precoces da DRD.<sup>98</sup> Foi demonstrado um menor risco de duplicar a creatinina sérica e de desenvolver macroalbuminúria. Outra metanálise revelou que o bloqueio do SRAA,<sup>97</sup> independentemente do medicamento utilizado, reduziu a albuminúria de pacientes com DM2 normo e microalbuminúricos, porém não modificou a mortalidade e a TFG.

A ação benéfica dos fármacos bloqueadores do SRAA sobre a DRD independe da redução da PA. De fato, uma metanálise que incluiu 12 ECR com 698 pacientes com DM1 microalbuminúricos, porém normotensos, demonstrou uma redução de 62% na incidência de macroalbuminúria em comparação com placebo.<sup>91</sup> Outra metanálise publicada posteriormente, cujo objetivo foi avaliar os efeitos de IECA e BRA sobre a DRD, e que incluiu 10.598 pacientes com DM1 e DM2, confirmou que estes medicamentos reduzem o risco de insuficiência renal terminal e de duplicação da creatinina sérica tanto em pacientes com microalbuminúria como com macroalbuminúria, embora esses agentes não tenham sido capazes de reduzir a mortalidade.<sup>58,97</sup> O efeito de diferentes classes de anti-hipertensivos (IECA, BRA, bloqueadores de canal de cálcio, betabloqueadores e a combinação de IECA + diurético tiazídico) foi avaliado em uma metanálise em rede (*network meta-analysis*),<sup>99</sup> cuja técnica estatística permite que todas as classes sejam comparadas entre si, mesmo quando não existem ECR com determinada comparação. Não foram encontradas diferenças de mortalidade total ou de evolução para doença renal terminal. Somente o IECA usado isoladamente foi associado ao menor risco de duplicação da creatinina sérica (ICR 95%: 0,58; 0,32 a 0,90). Mais recentemente, outra metanálise em rede avaliou o efeito de diferentes classes de anti-hipertensivos e o desenvolvimento de insuficiência renal terminal em pacientes com DM e DRC.<sup>100</sup> Nenhuma classe foi capaz de reduzir a mortalidade, mas a associação entre IECA e BRA ou os BRA isoladamente reduziram o risco de insuficiência renal terminal.

Em conclusão, os fármacos que atuam no SRAA têm mais efeitos benéficos sobre a função renal de pacientes com DM do que outros anti-hipertensivos, em especial sobre a progressão para a macroalbuminúria e insuficiência renal terminal. Quanto à comparação do efeito renoprotetor dos BRA com os IECA, o estudo Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL) mostrou resultados equivalentes das duas classes de fármacos em pacientes com DM2 e DRD micro ou macroalbuminúricos.<sup>101</sup> Atualmente, o uso de IECA ou BRA é recomendado para todos os pacientes com aumento da EUA (micro ou macroalbuminúricos), independentemente de valores de PA.<sup>12</sup> É possível que os efeitos dos BRA sejam diferentes entre si. Um estudo observacional canadense com quase 55.000 pacientes com DM demonstrou que telmisartana e valsartana foram associadas a menor risco de internação hospitalar por eventos cardiovasculares quando comparados a outros fármacos dessa classe (candesartana, ibesartana, losartana).<sup>102</sup> Um ECR conduzido em 4.447 pacientes com DM2 e EUA normal demonstrou que a olmesartana utilizada por 3,2 anos,<sup>103</sup> apesar de retardar o aparecimento da microalbuminúria, foi associada a maior incidência de eventos cardiovasculares fatais, talvez relacionados

com a maior prevalência de doença coronariana no grupo intervenção. De fato, o efeito cardiovascular dos BRA não está completamente esclarecido.

Alguns aspectos devem ser observados com relação ao uso de bloqueadores do SRAA. O efeito antiproteinúrico dos BRA ocorre precocemente, já 7 dias após o início do tratamento, persistindo estável posteriormente.<sup>104</sup> Esse efeito é independente da redução na PA e é dose-dependente. Após o início dos bloqueadores do SRAA, pode ocorrer uma elevação da creatinina sérica de até 30% em relação aos valores iniciais.<sup>105</sup> Nessa situação, os IECA não devem ser suspensos, pois esse aumento é associado a uma preservação a longo prazo da função renal, incluindo pacientes com valores iniciais de creatinina sérica > 1,4 mg/dL.<sup>105</sup> Entretanto, elevações de creatinina sérica superiores a 30% devem levantar a suspeita de estenose de artéria renal. Ainda, a inibição do SRAA, especialmente com os IECA, pode aumentar os níveis de potássio sérico, principalmente quando houver insuficiência renal.<sup>106</sup> Por essa razão, creatinina e potássio séricos devem ser avaliados 1 mês após o início do uso de IECA ou BRA.

Finalmente, o uso combinado de IECA e BRA (duplo bloqueio do SRAA) poderia ser mais efetivo do que o uso isolado de cada medicamento. O resultado do efeito dessa associação sobre a albuminúria é controverso. O estudo The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET),<sup>59</sup> que incluiu 25.620 indivíduos, 6.982 destes com DM, todos com risco cardiovascular elevado, concluiu que o uso simultâneo de BRA e IECA (telmisartana e ramipril) associou-se à piora de desfecho renal composto (diálise, transplante, duplicação da creatinina sérica e morte), embora tenha ocorrido redução da proteinúria. Esses dados põem em dúvida a utilização da proteinúria como um desfecho substituto à redução da função renal na DRD. No subgrupo com DM, não se observou aumento dos desfechos renais deletérios, entretanto, também, não se observou benefício do duplo bloqueio. A piora da função renal ocorreu principalmente por necessidade aguda de diálise, portanto, refletindo hipoperfusão renal prévia por doença vascular. Essa observação sugere que aqueles pacientes com doença vascular grave pioram da função renal sob o duplo bloqueio do SRAA. Além disso, deve ser lembrado que o uso combinado de BRA e IECA associou-se também a uma maior frequência de parafeitos, como hipotensão postural, síncope e diarreia.<sup>59</sup> Um estudo avaliou a combinação de losartana e lisinopril em comparação com losartana e placebo em pacientes com DM2 e EUA  $\geq 300$  mg/g creatinina.<sup>107</sup> O duplo bloqueio não diminuiu o risco de DRC terminal, mas foi associado a maior risco de hiperpotassemia e insuficiência renal aguda. Essa questão foi novamente avaliada na metanálise em rede citada anteriormente, na qual o duplo bloqueio reduziu o risco de insuficiência renal terminal.<sup>100</sup> A associação com insuficiência renal aguda (*odds ratio* [OR] 2,69, IC 95% 0,98 a 7,38) e hiperpotassemia (OR 2,69, IC 95% 0,97 a 7,47) não foi significativa, mas houve uma tendência para aumento de risco, uma vez que os intervalos de confiança inferiores incluíram o 1,00 de forma limítrofe. Assim, a segurança do duplo bloqueio ainda é controversa e, no presente momento, não se recomenda o uso de IECA em associação com BRA no tratamento da DRC do diabetes.

Entre os fármacos que atuam no SRAA, existem ainda os antagonistas dos receptores da aldosterona (espironolactona) e inibidores diretos da renina (alisquireno),<sup>108</sup> cujo uso associado a BRA<sup>109</sup> pode levar a maior redução da albuminúria do que o uso isolado desses medicamentos em pacientes com DM. A associação de alisquireno com losartana aparentemente tem um efeito antiproteinúrico benéfico semelhante nos diversos estágios de doença renal, porém com mais hiperpotassemia quando a TFG é < 60 mL/min.<sup>8,110</sup> Uma revisão sistemática com metanálise de ECR, envolvendo 4.814 participantes, avaliou a segurança do uso associado do alisquireno com bloqueadores do SRAA.<sup>111</sup> Demonstrou-se que o risco de hiperpotassemia foi maior com a associação com o alisquireno do que com monoterapia, seja com o próprio alisquireno, com IECA ou BRA. Recentemente, após 33 meses, foi interrompido um ECR que tinha por objetivo avaliar os efeitos cardiovasculares e renais resultantes da associação do alisquireno com BRA ou IECA em pacientes com DM2 e DRD e/ou doença cardiovascular. Embora a redução na EUA tenha sido maior no grupo do alisquireno, o estudo foi interrompido em razão de maior incidência de hiperpotassemia e hipotensão, além de maior risco de parada cardíaca nesses pacientes.<sup>112</sup> Em resumo, não existe até o momento qualquer indicação para o uso combinado de fármacos inibidores do SRAA visando a maior renoproteção em pacientes com DM e DRD.

Os alvos da PA nos pacientes com DM foram recentemente modificados. O Joint 8 (Eighth Joint National Committee) para tratamento da HAS em adultos foi publicado em 2014 e recomenda um alvo de PA para pacientes com DM ou com DRC de < 140/90 mmHg.<sup>113</sup> O consenso de DRD da ADA de 2014 endossou o alvo mais alto,<sup>114</sup> assim como a diretriz da ADA de 2015, mas esta última admite um alvo mais baixo ( $\leq$  130/80) em pacientes jovens e quando este puder ser atingido sem a necessidade de um grande número de fármacos.<sup>12,113,115,116</sup> No entanto, a adoção desses alvos é discutível tendo em vista os resultados do estudo Hypertension Optimal Treatment (HOT),<sup>115</sup> no qual o alvo de PA diastólica, cerca de 80 mmHg, foi relacionado com menor risco de desfechos cardiovasculares do que o alvo de aproximadamente de 90 mmHg; e do estudo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD),<sup>116</sup> no qual valores de PA sistólica de cerca de 120 mmHg foram associados ao menor risco de AVC do que valores > 130 mmHg. Assim, recomendamos um alvo de PA  $\leq$  140/80 mmHg para a maioria dos pacientes, mas uma PA sistólica  $\leq$  130 deve ser considerada em pacientes jovens ou com risco aumentado de AVC.

As recomendações gerais para os pacientes diabéticos hipertensos são aplicáveis àqueles com DRD. Para atingir os alvos recomendados,<sup>117</sup> são geralmente necessários três a quatro agentes anti-hipertensivos. O tratamento deve ser iniciado com um inibidor do SRAA, devido ao conhecido efeito renoprotetor desses fármacos. Alguns estudos favorecem o uso dos IECA como escolha inicial, uma vez que existe ainda dúvida se algumas classes de BRA poderiam aumentar a mortalidade.<sup>103,104</sup> Além disso, na escolha do medicamento, deve ser lembrado que a redução da albuminúria, empregada como um desfecho substituto, nem sempre é acompanhada de redução de mortalidade ou perda de função renal avaliada pela TFG (desfechos duros).<sup>58,59,97,104</sup> Os pacientes com PA sistólica 20 mmHg e PA

diastólica 10 mmHg acima do alvo devem iniciar o tratamento com dois agentes anti-hipertensivos. Nesses casos, um IECA ou um BRA associado a diurético tiazídico em baixa dose (12,5 a 25 mg/dia) pode ser utilizado. Para aqueles pacientes com a TFG < 30 mL/min (creatinina sérica de 2,5 a 3 mg/dL) é indicado o uso de diurético de alça (furosemida).<sup>117</sup> Na presença de efeitos colaterais dos IECA, como tosse, os BRA são uma excelente alternativa, sendo os agentes preferidos para os pacientes com DM2 com hipertrofia ventricular esquerda e/ou micro ou macroalbuminúria.<sup>92-94,118</sup> Outros agentes anti-hipertensivos adicionais devem ser utilizados conforme a necessidade. Os betabloqueadores são especialmente indicados para pacientes com cardiopatia isquêmica por reduzirem eventos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes com frequência cardíaca > 84 bpm.<sup>106</sup> A combinação de betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio do tipo não di-hidropiridínicos (verapamil, diltiazem) não deve ser utilizada, pois ambos os agentes apresentam efeito cronotrópico negativo. Quanto ao horário de administração dos fármacos, um ECR demonstrou que a administração de pelo menos um medicamento anti-hipertensivo à noite reduziu a PA noturna e os desfechos de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e AVC.<sup>119</sup> Os desfechos renais não foram avaliados neste estudo, mas, tendo em vista o benefício encontrado, há a recomendação de que pelo menos um dos fármacos anti-hipertensivos seja utilizado à noite.

## Intervenção dietética

As publicações mais recentes da ADA recomendam que pacientes com aumento de EUA não sejam submetidos a dietas com restrição proteica por estas não terem efeitos sobre o declínio da TFG ou na melhora de fatores de risco cardiovascular e controle glicêmico.<sup>12,120-122</sup> Entretanto, sugerem que restrição de proteínas da dieta (0,8 g/kg de peso ideal/dia) seja adotada nos pacientes que apresentam progressão da DRD (EUA elevada e redução de TFG) apesar de controle glicêmico e pressórico adequados e do uso de medicamentos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>12</sup> Essas publicações não incluíram uma metanálise recentemente publicada com 779 pacientes de 13 ECR que demonstrou haver benefício de uma dieta pobre em proteínas, tanto em relação à melhora da TFG quanto à redução da proteinúria em pacientes com DRD.<sup>123</sup> Importante citar que esses efeitos benéficos ocorreram especialmente nos pacientes que aderiram à dieta. Além da dificuldade de adesão à dieta,<sup>124</sup> outro possível fator de confusão capaz de explicar em alguns estudos a ausência de efeitos benéficos é o uso sistemático de IECA e BRA associado a um controle intensificado da PA.<sup>125</sup> De fato, em estudo no qual o uso de inibidores do SRAA ocorreu em menor proporção e o controle da PA foi menos estrito,<sup>126</sup> os efeitos benéficos da intervenção dietética sobre a função renal foram significativos.

Além da redução de proteínas da dieta, é possível que o tipo ou origem da proteína seja importante no tratamento da DRD. Em estudos de curta duração que compararam o efeito sobre a função renal do consumo de proteína de origem vegetal ou animal não foi observada qualquer diferença entre as dietas avaliadas.<sup>127,128</sup> Entretanto, um ECR com 4 anos de duração que envolveu 41 pacientes com DM2 demonstrou que uma dieta normoproteica com adição de soja texturizada

(conteúdo proteico: 35% animal, 35% soja e 30% vegetal) foi capaz de reduzir a proteinúria quando comparada com uma dieta-controle (conteúdo proteico: 70% animal e 30% vegetal).<sup>129</sup>

A intervenção dietoterápica sobre o conteúdo lipídico da dieta mediante substituição da carne vermelha pela de galinha, esta última rica em ácidos graxos poli-insaturados, mostrou-se capaz de diminuir, em curto prazo, a EUA em pacientes com DM2 microalbuminúricos e macroalbuminúricos.<sup>130,131</sup> De fato, os ácidos graxos poli-insaturados, incluindo os de origem vegetal, parecem ter um efeito protetor sobre a albuminúria, conforme sugerido em um estudo transversal realizado em pacientes com DM2.<sup>132</sup> Uma observação importante é que o efeito de redução da EUA resultante da dieta à base de carne de galinha não foi diferente do efeito do enalapril em um ECR com 12 meses de duração em pacientes DM2 microalbuminúricos.<sup>133</sup> Ainda, no tocante aos lipídios da dieta, existe a sugestão de que o uso de óleo de cozinha rico em diacilglicerol, quando comparado com óleo rico em triacilglicerol, poderia, em pacientes com DM2, reduzir a progressão da DRD avaliada pelo aumento da creatinina sérica em curto prazo.<sup>134</sup> É também possível que os ácidos graxos  $\omega$ -3 da dieta estejam relacionados com a EUA. A história dietética de 1.436 participantes do DCCT foi revista e demonstrou-se que a maior ingestão de ácido eicosa-pentaenoico (EPA) e ácido docosaenoico (DHA) foi inversamente associada a valores de EUA.<sup>135</sup> De fato, revisão extensa sugere que os ácidos graxos de cadeia longa, especialmente do tipo  $\omega$ -3 (encontrado no óleo de peixe), são capazes de reduzir a albuminúria.<sup>136</sup>

Ao serem feitas recomendações dietoterápicas para o paciente com DRD, deve-se levar em consideração que, em sua maioria, esses pacientes são portadores de HAS e a redução da ingestão de sal deve ser um objetivo nutricional dos pacientes com DRD.<sup>122</sup> Uma redução de ingestão de sódio (< 1.500 mg/dia de sódio ou 3,75 g/dia de sal) faz parte das recomendações dietoterápicas feitas pela ADA para pacientes com DM e HAS.<sup>12</sup> A diminuição de sal na dieta é especialmente importante, pois potencializa os efeitos anti-hipertensivos dos fármacos.<sup>137</sup> Além disso, já foi demonstrado em pacientes com DRD um maior benefício de efeitos renais e cardiovasculares dos BRA quando associados a maior redução na ingestão de sal.<sup>138</sup> A restrição de sal deve estar incluída dentro de um padrão de dieta tipo *DASH* (elevado consumo de frutas, vegetais e produtos láteos magros).<sup>12</sup> Em pacientes com DM2, esse padrão de dieta foi vinculado a menores valores de PA.<sup>139</sup> Tal efeito benéfico foi recentemente comprovado em ECR no qual a dieta *DASH* associada à recomendação de caminhadas reduziu a PA sistólica de 24 h em 12 mmHg.<sup>140</sup> Entretanto, essa dieta não é recomendada para pacientes em diálise.<sup>141,142</sup>

Um padrão de dieta com mais do que uma intervenção possivelmente protetora da função renal foi testado em um ECR com 4 anos de duração, realizado em 191 pacientes com DM2 proteinúricos.<sup>143</sup> Neste ECR, foram comparadas uma dieta pobre em carboidratos (40% do valor calórico total), pobre em ferro (sem carne vermelha, apenas frango e peixe) e rica em polifenóis (vinho tinto e óleo de oliva extravirgem) com uma dieta hipoproteica (0,8 g/kg/dia). A dieta teste foi mais efetiva em reduzir a progressão de perda de função renal (duplicação de creatinina sérica e insuficiência renal terminal) e a mortalidade em geral.<sup>143</sup>

Suplementos nutricionais poderiam também ser úteis no tratamento da DRD. A suplementação na dieta com ácidos graxos poli-insaturados tem resultados controversos sobre a EUA: ação neutra (ácidos graxos  $\omega$ -3 – óleo de peixe),<sup>144</sup> efeito de redução (ácido etil-eicosapentanoico) ou de aumento (ácido linoleico).<sup>145,146</sup> Já a suplementação com vitaminas C e E diminuiu a EUA em pacientes com DM2 microalbuminúricos em um ECR de curta duração.<sup>147</sup> A adição de zinco e magnésio à vitamina C e E parece ter um efeito sinérgico sobre a redução da EUA em pacientes com DM2 normoalbuminúricos e microalbuminúricos.<sup>148</sup> Também a suplementação com tiamina (vitamina B1) em doses elevadas foi capaz de reduzir a EUA.<sup>149</sup> No entanto, o uso de doses elevadas de vitamina B6 e B12, associadas ao ácido fólico, piorou a função renal e aumentou eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas analisadas como evento combinado, conforme demonstrado em recente ECR realizado em pacientes com EUA > 300 mg/24 h ou proteinúria  $\geq$  500 mg/24 h.<sup>150</sup>

Em conclusão, dietas à base de carne de galinha ou à base de soja, ou ainda dietas com intervenções alimentares múltiplas, podem representar uma alternativa no manejo da DRD, porém são ainda necessários estudos com um maior número de pacientes e em mais longo prazo. Quanto à utilização de suplementos, devido ao número limitado de pacientes estudados, segurança a longo prazo e, em geral, curto tempo de duração dos estudos, não existem evidências suficientes que justifiquem a recomendação do seu uso no tratamento da ND. A recomendação atual de dieta para a DRD é ainda a restrição de proteínas apenas nos pacientes com EUA elevada (> 300 mg/24 h) e com redução progressiva da TFG (< 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Além disso, a restrição de sal com a adoção de uma dieta tipo *DASH* é recomendada.

## Dislipidemia

A avaliação do efeito da redução dos lipídios séricos com medicamentos hipolipemiantes sobre a mortalidade e a progressão da DRD em pacientes com qualquer grau de DRC foi descrita em uma revisão sistemática com metanálise realizada pela NKF (National Kidney Foundation).<sup>151</sup> As estatinas não diminuíram a mortalidade geral ou cardiovascular nessa população e este resultado não dependeu da dose utilizada.<sup>152</sup> Já quando avaliado o risco de eventos cardiovasculares combinados nos pacientes com DM e DRC, as estatinas mostraram-se benéficas, com redução desse desfecho.<sup>34</sup> No que diz respeito aos desfechos renais, tais medicamentos não apresentaram efeito sobre a albuminúria, embora em subanálises de dois importantes ECR o uso de estatinas tenha sido associado a menor queda de TFG.<sup>152,153</sup> Portanto, a NKF recomenda o uso das estatinas com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares,<sup>34</sup> e não mortalidade, em pacientes diabéticos pré-dialíticos. Esta recomendação foi reforçada em publicação recente.<sup>154</sup>

Em pacientes em hemodiálise, a atorvastatina não reduziu mortalidade cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral (desfecho composto) em um período de 4 anos.<sup>155</sup> Também a rosuvastatina não reduziu desfechos cardiovasculares e/ou mortalidade como demonstrado em um ECR com 2.776 pacientes em hemodiálise.<sup>156</sup> No entanto, em análise *post-hoc* dos

731 pacientes com DM tipo 2, observou-se uma redução do risco de eventos cardíacos fatais e não fatais com o uso da rosuvastatina.<sup>157</sup> Mais recentemente, no estudo SHARP, a combinação de estatina com ezetimibe também não reduziu o risco de desfechos primários nos pacientes em diálise.<sup>158</sup> Esses dados indicam que, apesar de redução significativa observada nos valores do LDL, o uso de estatina deve ser anterior à perda importante da função renal,<sup>159</sup> e não se recomenda iniciar o medicamento em pacientes em diálise com o objetivo de prevenção primária de eventos cardiovasculares. Entretanto, não existem dados que recomendem a suspensão de estatinas quando já estiverem em uso antes do início da diálise,<sup>151</sup> sendo sugerida, nesta situação, a manutenção da estatina.<sup>160</sup>

O benefício dos fibratos sobre prevenção secundária de eventos cardiovasculares combinados foi demonstrado somente em um estudo no qual os valores de triglicerídios não fizeram parte dos critérios de inclusão.<sup>161</sup> Já em relação a desfechos renais na DRD, os fibratos parecem não ter efeito sobre a progressão da EUA,<sup>162,163</sup> embora ocorra nestes pacientes maior regressão de EUA elevada para normoalbuminúria.<sup>151,163</sup> Portanto, os fibratos somente devem ser usados no caso de triglicerídios muito elevados ( $> 1.000 \text{ mg/dL}$ ) para reduzir o risco de pancreatite aguda. Nos pacientes com DRC estágios 4 e 5, está indicado apenas o uso do clofibrato e gemfibrozila, ambos com doses ajustadas de acordo com TFG.<sup>34</sup>

Recentemente, foi publicada a diretriz da KDIGO sobre o manejo dos lipídios nos pacientes com DRC em geral.<sup>164</sup> Nesta diretriz, recomenda-se que os valores de LDL sejam utilizados apenas para cálculo do risco cardiovascular, porém não mais para decisão de indicar o uso de hipolipemiantes. Esta recomendação baseia-se no fato de que a redução do risco cardiovascular resultante do uso de estatinas é constante nos diferentes níveis de LDL, sugerindo que esse benefício seja mais proporcional ao risco cardiovascular basal do que aos níveis de LDL. A diretriz recomenda o uso de estatina nos pacientes com  $\geq 50$  anos de idade e DRC, mas não em diálise ou com transplante renal prévio. Para os pacientes com  $< 50$  anos e DRC, recomenda-se o uso de estatina se estiver presente um dos seguintes fatores: doença coronariana estabelecida, DM, doença cerebrovascular prévia ou risco de evento coronariano em 10 anos  $> 10\%$ .

No mesmo ano, foi publicada a diretriz do ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) sobre o tratamento da dislipidemia.<sup>60</sup> Na mesma linha de pensamento, a diretriz contraindicou o uso do LDL como alvo de tratamento, baseando-se no fato de que, nos ECR existentes, a intervenção foi baseada no uso ou não de estatina e não nos alvos de LDL. Entretanto, essas recomendações geraram muitos debates e controvérsia, em especial pela indicação de uso de estatinas em todo paciente com risco cardiovascular calculado igual ou superior a 7,5% em 10 anos (calculado por meio de uma nova calculadora).<sup>165,166</sup> Sobretudo, o uso desta calculadora nos pacientes com DM é questionável, já que o DM por si só confere risco cardiovascular aumentado. Portanto, apoiando-se em ensaios clínicos que focam pacientes com DM, a ADA recomenda que o uso de estatina seja baseado na idade ( $< 40$  anos, 40 a 75 anos e  $> 75$  anos) e na presença de fatores de risco cardiovascular (colesterol LDL  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ , hipertensão, tabagismo e sobrepeso ou obesidade) ou

diagnóstico já estabelecido de doença cardiovascular. Dentro desses critérios, também se baseia a indicação da dose dessa medicação, se moderada ou alta. Por essa recomendação, apenas os pacientes com  $< 40$  anos de idade e sem fatores de risco cardiovascular não terão indicação do uso de estatina. Estas recomendações são para todos os pacientes com DM, independentemente de ter ou não DRC.<sup>12</sup>

Sugere-se ainda que a dose dos hipolipemiantes utilizados nos pacientes com DM e DRC com TFG  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  deve ser baseada nas doses utilizadas nos ensaios clínicos que mostraram benefício nessa população. São elas, em pacientes não em diálise: sinvastatina/ezetimibe 20/10 mg/dia; e em pacientes em diálise: atorvastatina 20 mg/dia, rosuvastatina 10 mg/dia e sinvastatina/ezetimibe 20/10 mg/dia.<sup>154</sup>

Deve ser lembrado ainda que nos pacientes com DRD deve ser feito o ajuste da dose da estatina de acordo com a TFG.<sup>34</sup>

## Anemia

A anemia pode estar presente nos pacientes com DRD mesmo antes de ocorrer perda significativa de função renal (TFG  $> 60 \text{ mL/min}$ ),<sup>167</sup> estando associada a um curso evolutivo mais desfavorável da doença renal.<sup>168</sup> O mecanismo principal, assim como na doença renal de outra natureza, é a deficiência na produção renal de eritropoetina (EPO) e, também, em fases mais iniciais da DRD, o déficit de ferro. Estudos indicam que até 50% dos pacientes com DRC estágios 2 a 5 apresentam deficiência de ferro,<sup>169</sup> podendo esta ser absoluta (depleção das reservas de ferro caracterizado por ferritina  $< 100 \text{ ng/mL}$  e/ou saturação de transferrina  $< 20\%$ ) ou funcional (reservas de ferro adequadas com ferritina  $> 100 \text{ ng/mL}$  e saturação baixa). A deficiência funcional é multifatorial e parece estar associada a um quadro de inflamação crônica com produção de citocinas próinflamatórias que diminuem a resposta tissular à eritropoetina com consequente diminuição do transporte dos estoques de ferro para os eritroblastos.<sup>170</sup>

Especificamente na DRD, vários fatores têm sido identificados na patogênese da anemia, desde fases incipientes da nefropatia, como: (a) hiperfiltração glomerular – que por aumentar o fluxo sanguíneo renal, eleva o aporte de oxigênio no parênquima renal reduzindo a produção de eritropoetina;<sup>171</sup> (b) proteinúria – visto que o peso molecular da EPO é menor que o da albumina, estados de proteinúria elevada aumentam as perdas urinárias de EPO; (c) estado de inflamação crônica associada ao diabetes – estimula produção de citocinas próinflamatórias que interferem na produção e utilização da eritropoetina e no metabolismo do ferro; (d) neuropatia autonômica – por mecanismos ainda não bem definidos, parece estar fortemente associada a anemia no paciente diabético; (e) sistema renina-angiotensina-aldosterona – a angiotensina II estimula a produção renal de eritropoetina e estimula os precursores dos eritroblastos na medula óssea.<sup>171-174</sup> Pacientes diabéticos frequentemente apresentam hipoadosteronismo hiporreninêmico, o que leva à redução do efeito estimulante da angiotensina II sobre a eritropoese. Aqui é importante ressaltar que as duas classes de medicamentos anti-hipertensivos mais prescritas para os diabéticos, os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os

bloqueadores dos receptores da angiotensina, podem piorar a anemia desses pacientes.<sup>170,175</sup>

O diagnóstico de anemia é firmado quando a hemoglobina (Hb) é < 13 g/dℓ em homens e < 12 g/dℓ em mulheres. A avaliação inicial desses pacientes deve compreender análise dos índices dos eritrócitos (hemácias) e contagem completa de células, incluindo diferencial de leucócitos, plaquetas, contagem de reticulócitos, dosagem de ferritina e saturação de transferrina, dosagem de vitamina B12 e folato.<sup>176</sup>

Quanto ao tratamento, um ECR com 4.038 pacientes com DM tipo 2,<sup>177</sup> doença renal pré-dialítica e Hb < 9 g/dℓ avaliou os efeitos de darbopoiatina alfa vs. placebo.<sup>167</sup> O risco de morte, evento cardiovascular e insuficiência renal terminal foi semelhante entre os grupos com medicação e placebo, porém com aumento no risco de AVC no grupo tratado (Hbs atingidas, respectivamente, de 12,5 g/dℓ e 10,6 g/dℓ). Portanto, em pacientes pré-dialíticos com Hb < 10 g/dℓ, o uso de EPO pode ser indicado para melhorar sintomas relacionados com a anemia (fadiga, falta de resistência) e para reduzir riscos de disfunção cardíaca associada à anemia desde que sejam ponderados os riscos envolvidos com essa terapia (p. ex., AVC, HAS). Embora não haja um consenso sobre o nível de Hb a ser obtido com a administração de EPO em pacientes em pré-diálise, são sugeridos valores entre 10 e 11,5 g/dℓ, não sendo recomendados valores > 13 g/dℓ devido ao risco de eventos adversos.<sup>177</sup> Em geral, inicia-se com 20 a 50 UI/kg de EPO alfa ou beta, por via subcutânea (SC), 3 vezes/semana, por cerca de 3 meses, com reavaliações mensais. Visto que uma grande parcela dos pacientes com DRD apresentam deficiência de ferro, a suplementação de ferro oral ou intravenosa deve ser avaliada mesmo antes da administração de EPO. A dose sugerida de ferro oral é de 200 mg de ferro elementar ao dia (equivalente a sulfato ferroso 325 mg 3 vezes/dia) por um período de 1 a 3 meses.<sup>176,179</sup>

## Vitamina D

A deficiência de vitamina D é uma condição frequentemente encontrada na população em geral e especialmente em pacientes com DRC.<sup>178,179</sup> Tem sido associada à mortalidade cardiovascular e ao risco aumentado para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, infecções, disfunção renal e diabetes. Uma vez que receptores da vitamina D estão em vários tipos celulares no organismo e não apenas no osso e sistema mineral, várias características têm sido atribuídas à vitamina D, como: imunomodulação, inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, proteção endotelial, atividade anti-inflamatória, entre outros.<sup>180</sup> Como consequência, sua deficiência

está associada a proteinúria, resistência à insulina, aterosclerose, suscetibilidade a infecções, entre outras.<sup>181</sup> Porém, poucas evidências dos benefícios da correção da deficiência de vitamina D vêm sendo demonstradas por ECR, ressaltando a necessidade de maior entendimento nessa área.

Estudos observacionais sugerem que possa haver um benefício adicional da vitamina D como agente anti-inflamatório na DRD, com evidências da redução de mortalidade em pacientes com DRC.<sup>182</sup> Um ensaio clínico demonstrou que a ativação do receptor da vitamina D com paricalcitol foi capaz de reduzir a albuminúria de modo adicional aos IECA e BRA em pacientes com DM2 e albuminúria.<sup>183</sup> Recentemente, em pacientes chineses com DM2, foi demonstrado que a administração de 800 U de colecalciferol por 6 meses reduziu a EUA.<sup>184</sup> Além disso, parece existir uma correlação negativa entre os valores de vitamina D (25OHD) e EUA nos pacientes masculinos. Ainda, foi demonstrado em acompanhamento de cerca de 32 meses que os pacientes com DM2 com deficiência de vitamina D (valores inferiores a 15 ng/mlℓ) apresentam um risco quase três vezes maior de progressão de DRD em relação àqueles suficientes em vitamina D.<sup>185</sup> Quanto à mortalidade, uma metanálise de estudos observacionais em DRC destacou redução de 14% no risco de mortalidade para cada 10 ng/mlℓ de incremento na 25OHD.<sup>186</sup> Análise recente dos dados do DCCT sugere que, em pacientes com DM1, os níveis basais mais reduzidos de vitamina D estão associados a maior incidência de microalbuminúria.<sup>187</sup> Portanto, é possível que a vitamina D tenha um efeito benéfico sobre a EUA, mas estes achados precisam ser confirmados.

Em pacientes com DRD, o uso de vitamina D com o objetivo de evitar a doença óssea ligada à DRC tem como alvos os seguintes níveis de paratormônio (PTH) para cada fase da DRC, consoante ao sugerido pelo grupo NKF/DOQI:<sup>188</sup> PTH, 35 a 70 pg/mlℓ para TFG de 30 a 59 ml/min; PTH, 70 a 110 pg/mlℓ para TFG de 15 a 29 ml/min; e PTH, 150 a 300 pg/mlℓ para pacientes em diálise ou TFG < 15 ml/min. Nos pacientes com valores de PTH acima desses alvos, tem sido sugerido a medida de vitamina D sérica. Ainda a ADA recomenda que pacientes com TFG estimada abaixo de 60 ml/min realizem uma dosagem de vitamina D para avaliação de suficiência. Naqueles com deficiência de vitamina D em estágios II a IV de DRC se recomenda a reposição com 25(OH) vitamina D, conforme apresentado no Quadro 4. Nos pacientes com níveis normais de vitamina D e PTH elevado, sugere-se a associação com calcitriol (1,25 vitamina D).

Quadro 4 Reposição de vitamina D nos estágios II a IV da DRC.

Nível sérico de 25-vitamina D (ng/mlℓ)	Grau de deficiência	Dose de 25-vitamina D (oral)	Duração (meses)	Controle do nível sérico de 25-vitamina D
< 5	Grave	50.000 UI/sem/12 sem Após, 50.000 UI/mês	6 meses	Após 6 meses
5 a 15	Moderado	50.000 UI/sem/4 sem Após, 50.000 UI/mês	6 meses	Após 6 meses
16 a 30	Insuficiente	2.000 UI/dia ou 50.000 UI/mês	6 meses	Após 6 meses

## Intervenção multifatorial

Os pacientes com microalbuminúria frequentemente apresentam outros fatores de risco cardiovasculares associados. Nesse sentido, uma intervenção múltipla sobre todos esses fatores faz-se necessária. Um ECR foi realizado em pacientes com DM2 com o objetivo de avaliar efeitos de um tratamento intensificado multifatorial sobre mortalidade e complicações crônicas. Essa intervenção teve como objetivo alcançar valores de PA < 130/80 mmHg, níveis de colesterol total < 175 mg/dl e valores de triglicerídios < 150 mg/dl e de HbA1c < 6,5%, em conjunto com modificações de estilo de vida (dieta pobre em gordura, exercícios físicos leves a moderados 3 a 5 vezes/semana e suspensão de tabagismo) e uso de IECA ou BRA e ácido acetilsalicílico. No grupo submetido à intervenção multifatorial, ocorreu uma redução de 66% no risco de desenvolver macroalbuminúria e de 55% no risco de eventos cardiovasculares quando comparado ao grupo com tratamento convencional. Também associada à redução de mortalidade geral e cardiovascular, houve menor incidência de doença renal terminal nos pacientes em tratamento intensificado.<sup>65,189</sup> O estudo Action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron Mr Controlled Evaluation (ADVANCE) demonstrou que o controle da PA,<sup>190</sup> no caso com perindopril e indapamida, e o controle glicêmico intensificado ofereceram efeitos renoprotetores aditivos e independentes, reforçando a importância do benefício do tratamento multifatorial. Mais recentemente, foi sugerido que essa ação benéfica do tratamento multifatorial com alvos estritos possa mesmo postergar a DRD. Comprovou-se em uma coorte asiática de pacientes com DM2 em um período de 4,5 anos que a obtenção do controle estrito de glicemia, PA e lipídios foi fator de proteção para o desenvolvimento da microalbuminúria.<sup>191</sup> De fato, há pouco tempo, foi avaliado o desenvolvimento de desfechos renais em uma coorte de 543 pacientes dinamarqueses com DM tipo 2 e DRD depois que a inibição do sistema renina-angiotensina e o tratamento multifatorial dos fatores de risco cardiovasculares tornaram-se o tratamento padrão destes pacientes, após o ano de 2000 até 2010. Uma comparação com dados históricos (1983 a 2002) apontou uma significativa redução do declínio da TFG, do desenvolvimento de insuficiência renal e da mortalidade.<sup>192</sup> Tais dados corroboram a ideia de que o tratamento multifatorial é capaz de melhorar o prognóstico dos pacientes com DRD.

## Conclusões

A detecção precoce da DRD, caracterizada por um aumento da EUA e/ou redução da TFG, tem de ser realizada por meio da dosagem de albumina em amostra isolada de urina, devendo o diagnóstico ser confirmado em uma segunda medida e da estimativa da TFG, por equações baseadas na creatinina sérica. A adoção de intervenções múltiplas, tendo como prioridade o tratamento da HAS e a inclusão do uso de agentes com efeito renoprotetor específico (IECA, BRA), pode reduzir a progressão da doença renal. As principais intervenções recomendadas para tratamento da DRD e o grau de evidência da recomendação estão resumidos no Quadro 5.

Quadro 5 Recomendações para o tratamento da doença renal do diabetes (DRD).

Tratamento da DRD	Grau de recomendação
IECA ou BRA	<b>A</b>
Controle pressórico	<b>A</b>
Controle glicêmico	<b>B</b>
Restrição proteica	<b>B</b>
Dieta à base de carne de galinha	<b>B</b>
Estatinas	<b>B</b>

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II. *Grau de recomendações e força de evidência:* (A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos (estudos não controlados); (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Park CW. Diabetic kidney disease: from epidemiology to clinical perspectives. *Diabetes Metab J.* 2014; 38(4):252-60.
- Teng J, Dwyer KM, Hill P *et al.* Spectrum of renal disease in diabetes. *Nephrology (Carlton).* 2014; 19(9):528-36.
- de Boer IH, Rue TC, Hall YN *et al.* Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2011; 305(24):2532-9.
- Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG *et al.* Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND study. *Cardiorenal Med.* 2012; 2(1):1-10.
- Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS *et al.* Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras.* 2004; 50(3):263-7.
- Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH *et al.* Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(1):67-73.
- Gregg EW, Li Y, Wang J *et al.* Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.* 2014; 370(16):1514-23.
- Boddana P, Caskey F, Casula A *et al.* UK Renal Registry 11th Annual Report (December 2008): chapter 14 UK Renal Registry and international comparisons. *Nephron Clin Pract.* 2009; 111(Suppl 1):c269-76.
- Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3,6-year follow-up study. *J Diabetes Complications.* 2000; 14(5):266-71.
- Lugon JR. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. *Ethn Dis.* 2009; 19(1 Suppl 1):S17-S9.
- Valmadrid CT, Klein R, Moss SE *et al.* The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2000; 160(8):1093-100.
- Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care.* 2015; 38(Suppl):S4-S88.
- Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013; 158(11):825-30.
- Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB *et al.* Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess.* 2005; 9(30):iii-vi, xiii-163.

15. Viana LV, Gross JL, Camargo JL *et al.* Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumina concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2012; 26(5):407-12.
16. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T *et al.* The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2008; 5(10):e207.
17. Groop PH, Thomas MC, Moran JL *et al.* The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009; 58(7):1651-8.
18. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med.* 1984; 311(2):89-93.
19. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA *et al.* Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1982; 100(4):550-5.
20. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ *et al.* Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1982; 1(8287):1430-2.
21. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP *et al.* Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005; 28(1):164-76.
22. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH *et al.* Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348(23):2285-93.
23. Murussi M, Campagnolo N, Beck MO *et al.* High-normal levels of albuminuria predict the development of micro- and macroalbuminuria and increased mortality in Brazilian type 2 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabet Med.* 2007; 24(10):1136-42.
24. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos *et al.* Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(1):195-200.
25. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, *et al.* Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003; 289(24):3273-7.
26. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC *et al.* Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care.* 2007; 30(8):1998-2000.
27. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J *et al.* Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care.* 2014; 37(1):226-34.
28. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care.* 2014; 37(3):867-75.
29. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE *et al.* Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(8):1813-21.
30. Drury PL, Ting R, Zannino D *et al.* Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia.* 2011; 54(1):32-43.
31. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL *et al.* Current issues in measurement and reporting of urinary albumina excretion. *Clin Chem.* 2009; 55(1):24-38.
32. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J *et al.* Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1998; 21(7):1076-9.
33. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL *et al.* Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(11):2402-7.
34. KDOQI. Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(5):850-86.
35. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(2):169-80.
36. Wu HY, Peng YS, Chiang CK *et al.* Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014.
37. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM *et al.* Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(8):1355-60.
38. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL *et al.* Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumina excretion. *Diabetes Care.* 1995; 18(4):572-81.
39. Kramer CK, Camargo J, Ricardo ED *et al.* Does bacteriuria interfere with albuminuria measurements of patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(4):1193-6.
40. Kramer CK, Azevedo MJ, Telo G *et al.* Albuminuria is not associated with bacteriuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120(1):c54-8.
41. Camargo JL, Lara GM, Wendland AE *et al.* Agreement of different immunoassays for urinary albumina measurement. *Clin Chem.* 2008; 54(5):925-7.
42. Weinert LS, Camargo EG, Soares AA *et al.* Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49(11):1761-71.
43. Sampson MJ, Drury PL. Accurate estimation of glomerular filtration rate in diabetic nephropathy from age, body weight, and serum creatinine. *Diabetes Care.* 1992; 15(5):609-12.
44. Gross JL, Silveiro SP, de Azevedo MJ *et al.* Estimated creatinine clearance is not an accurate index of glomerular filtration rate in normoalbuminuric diabetic patients. *Diabetes Care.* 1993; 16(1):407-8.
45. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI *et al.* Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(10):2749-57.
46. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. 3rd ed. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9):604-12.
47. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB *et al.* The chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabet Med.* 2011; 28(1):90-5.
48. Silveiro SP, Araujo GN, Ferreira MN *et al.* Chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(11):2353-5.
49. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 3:S5-S14.
50. Soares AA, Cheuiche AV, da Silva AS *et al.* Low rates of automatic reporting of estimated glomerular filtration rate in Southern Brazilian laboratories. *Clin Biochem.* 2013; 46(16-17):1709-12.
51. Levey AS, de Jong PE, Coresh J *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011; 80(1):17-28.
52. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(2 Suppl 2):S39-S62.
53. Fan L, Inker LA, Rossert J *et al.* Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(6):1195-203.

54. Jha JC, Jandeleit-Dahm KA, Cooper ME. New insights into the use of biomarkers of diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014; 21(3):318-26.
55. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA *et al.* Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med.* 2009; 169(14):1307-16.
56. Parving HH, Gall MA, Skott P *et al.* Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int.* 1992; 41(4):758-62.
57. He F, Xia X, Wu XF *et al.* Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2013; 56(3):457-66.
58. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2008; 21(8):922-9.
59. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M *et al.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9638):547-53.
60. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
61. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993; 329(14):977-86.
62. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int.* 1995; 47(6):1703-20.
63. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. *BMJ.* 1995; 311(7011):973-7.
64. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH *et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(6):580-91.
65. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352(9131):837-53.
66. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA *et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010; 376(9739):419-30.
67. Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2560-72.
68. Zoungas S, Chalmers J, Neal B *et al.* Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014; 371(15):1392-406.
69. Duckworth W, Abraira C, Moritz T *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360(2):129-39.
70. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C *et al.* Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2011; 343:d6898.
71. Skupien J, Warram JH, Smiles A *et al.* Improved glycemic control and risk of ESRD in patients with type 1 diabetes and proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2014.
72. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M *et al.* Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2011; 171(21):1920-7.
73. Ramirez SP, McCullough KP, Thumma JR *et al.* Hemoglobin A(1 c) levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diabetes Care.* 2012; 35(12):2527-32.
74. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med.* 2007; 24(10):1160-3.
75. Herrington WG, Levy JB. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol.* 2008; 40(2):411-7.
76. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA.* 2002; 287(3):360-72.
77. Charpentier G, Rivelin JP, Varrault-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab.* 2000; 26(Suppl 4):73-85.
78. Tucker ME. FDA panel advises easing restrictions on rosiglitazone. *BMJ.* 2013; 346:f3769.
79. Bergman AJ, Cote J, Yi B *et al.* Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care.* 2007; 30(7):1862-4.
80. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC *et al.* Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(7):545-55.
81. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S *et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(3):317-27.
82. Young MA, Wald JA, Matthews JE *et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of albiglutide. *Postgrad Med.* 2014; 126(3):35-46.
83. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes.* 2013; 62(7):2595-604.
84. Egan AG, Blind E, Dunder K *et al.* Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014; 370(9):794-7.
85. Kohan DE, Fioretto P, Tang W *et al.* Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014; 85(4):962-71.
86. Kulozik F, Hasslacher C. Insulin requirements in patients with diabetes and declining kidney function: differences between insulina analogues and human insulin? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013; 4(4):113-21.
87. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med.* 2003; 254(1): 45-66.
88. Emdin CA, Rahimi K, Neal B *et al.* Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313(6):603-15.
89. Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ.* 1988; 297(6656):1086-91.
90. Lewis JB, Berl T, Bain RP *et al.* Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34(5):809-17.
91. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A



- meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2001; 134(5):370-9.
92. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000; 355(9200):253-9.
  93. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J *et al.* The effect of irbesartana on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345(12):870-8.
  94. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345(12):861-9.
  95. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345(12):851-60.
  96. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM *et al.* Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987; 294(6585):1443-7.
  97. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ *et al.* The impact of renin-angiotensina-aldosterone system inhibitors on type 1 and type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2012; 81(7):674-83.
  98. Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D *et al.* Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia.* 2012; 55(3):566-78.
  99. Wu HY, Huang JW, Lin HJ *et al.* Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347:f6008.
  100. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E *et al.* Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015; 385(9982):2047-56.
  101. Barnett AH, Bain SC, Bouter P *et al.* Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004; 351(19):1952-61.
  102. Antoniou T, Camacho X, Yao Z *et al.* Comparative effectiveness of angiotensin-receptor blockers for preventing macrovascular disease in patients with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2013; 185(12):1035-41.
  103. Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr. *et al.* Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; 364(10):907-17.
  104. Andersen S, Jacobsen P, Tarnow L. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effect of losartan in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(2):293-7.
  105. Bakris GL, Weir MR. Angiotensina-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000; 160(5):685-93.
  106. Bakris GL, Siomos M, Richardson D *et al.* ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int.* 2000; 58(5):2084-92.
  107. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH *et al.* Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 369(20):1892-903.
  108. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P *et al.* Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(12):2641-50.
  109. Parving HH, Persson F, Lewis JB *et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008; 358(23):2433-46.
  110. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ *et al.* Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care.* 2010; 33(11):2304-9.
  111. Harel Z, Gilbert C, Wald R *et al.* The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 344:e42.
  112. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ *et al.* Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367(23):2204-13.
  113. James PA, Oparil S, Carter BL *et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014; 311(5):507-20.
  114. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care.* 2014; 37(Suppl 1):S14-S80.
  115. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998; 351(9118):1755-62.
  116. Cushman WC, Evans GW, Byington RP *et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362(17):1575-85.
  117. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 2001; 161(22):2661-7.
  118. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359(9311):1004-10.
  119. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A *et al.* Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(6):1270-6.
  120. Evert AB, Boucher JL, Cypress M *et al.* Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37(Suppl 1):S120-S43.
  121. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM *et al.* Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care.* 2012; 35(2):434-45.
  122. ML W. Nutrition Therapy for diabetic kidney disease. In: American Diabetes Association guide to Nutritional therapy for diabetes. 2nd ed. Alexandria: American Diabetes Association, Inc., 2012.
  123. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y *et al.* Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2013; 3(5).
  124. Koya D, Haneda M, Inomata S *et al.* Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009; 52(10):2037-45.
  125. Dussol B, Iovanna C, Raccach D *et al.* A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr.* 2005; 15(4):398-406.
  126. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR *et al.* Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002; 62(1):220-8.
  127. Anderson JW, Blake JE, Turner J *et al.* Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(6 Suppl):S1347-S53.

128. Wheeler ML, Fineberg SE, Fineberg NS *et al.* Animal versus plant protein meals in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: effects on renal, glycemic, and lipid parameters. *Diabetes Care.* 2002; 25(8):1277-82.
129. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2008; 31(4):648-54.
130. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC *et al.* Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Care.* 2002; 25(4):645-51.
131. de Mello VD, Zelmanovitz T, Perassolo MS *et al.* Withdrawal of red meat from the usual diet reduces albuminuria and improves serum fatty acid profile in type 2 diabetes patients with macroalbuminuria. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(5):1032-8.
132. Almeida JC, Zelmanovitz T, Vaz JS *et al.* Sources of protein and polyunsaturated fatty acids of the diet and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr.* 2008; 27(5):528-37.
133. de Mello VD, Zelmanovitz T, Azevedo MJ. Long-term effect of a chicken-based diet versus enalapril on albuminuria in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Ren Nutr.* 2008; 18(5):440-7.
134. Yamamoto K, Tomonobu K, Asakawa H *et al.* Diet therapy with diacylglycerol oil delays the progression of renal failure in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care.* 2006; 29(2):417-9.
135. Lee CC, Sharp SJ, Wexler DJ *et al.* Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid and diabetic nephropathy: cohort analysis of the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 2010; 33(7):1454-6.
136. Shapiro H, Theilla M, Attal-Singer J *et al.* Effects of polyunsaturated fatty acid consumption in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7(2):110-21.
137. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T *et al.* Salt and hypertension: is salt dietary reduction worth the effort? *Am J Med.* 2012; 125(5):433-9.
138. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH *et al.* Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int.* 2012; 82(3):330-7.
139. de Paula TP, Steemburgo T, de Almeida JC *et al.* The role of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet food groups in blood pressure in type 2 diabetes. *Br J Nutr.* 2012; 108(1):155-62.
140. Paula TP, Viana LV, Neto AT *et al.* Effects of the DASH diet and walking on blood pressure in patients with type 2 diabetes and uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015.
141. Disponível em: <[www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline\\_diabetes/guide5.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_diabetes/guide5.htm)>. Acesso em: 04/07/2014.
142. Disponível em: <[www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline\\_diabetes/guide5.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_diabetes/guide5.htm)>. Acesso em: 04/07/2014.
143. Facchini FS, Saylor KL. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2003; 52(5):1204-9.
144. Rossing P, Hansen BV, Nielsen FS *et al.* Fish oil in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1996; 19(11):1214-9.
145. Shimizu H, Ohtani K, Tanaka Y *et al.* Long-term effect of eicosapentaenoic acid ethyl (EPA-E) on albuminuria of non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28(1):35-40.
146. Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S *et al.* Long-term effects of linoleic-acid-enriched diet on albuminuria and lipid levels in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with elevated urinary albumin excretion. *Diabetologia.* 1992; 35(2):165-72.
147. Gaede P, Poulsen HE, Parving HH *et al.* Double-blind, randomised study of the effect of combined treatment with vitamin C and E on albuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2001; 18(9):756-60.
148. Farvid MS, Jalali M, Siassi F *et al.* Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28(10):2458-64.
149. Rabbani N, Alam SS, Riaz S *et al.* High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia.* 2009; 52(2):208-12.
150. House AA, Eliasziw M, Cattran DC *et al.* Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 303(16):1603-9.
151. Slinin Y, Ishani A, Rector T *et al.* Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(5):747-69.
152. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD *et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(14):1425-35.
153. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364(9435):685-96.
154. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A *et al.* Diabetic kidney disease: a clinical update from kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int.* 2015; 87(1):20-30.
155. Wanner C, Krane V, Marz W *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005; 353(3):238-48.
156. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009; 360(14):1395-407.
157. Holdaas H, Holme I, Schmieder RE *et al.* Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(7):1335-41.
158. Baigent C, Landray MJ, Reith C *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 377(9784):2181-92.
159. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A *et al.* Statins and cardiovascular events in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. The AURORA results suggest the need for earlier intervention. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009; 7(3):264-6.
160. Bertoluci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC *et al.* Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice – position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6:58.
161. Tonelli M, Collins D, Robins S *et al.* Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2004; 66(3):1123-30.
162. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S *et al.* Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(3):485-93.
163. Davis TM, Ting R, Best JD *et al.* Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia.* 2011; 54(2):280-90.
164. Tonelli M, Wanner C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kid-

- ney Disease: improving global outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014; 160(3):182.
165. Montori VM, Brito JP, Ting HH. Patient-centered and practical application of new high cholesterol guidelines to prevent cardiovascular disease. *JAMA.* 2014; 311(5):465-6.
  166. D'Agostino RB, Sr., Ansell BJ, Mora S *et al.* Clinical decisions. the guidelines battle on starting statins. *N Engl J Med.* 2014; 370(17):1652-8.
  167. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT *et al.* Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2001; 24(3):495-9.
  168. Stevens PE. Anaemia, diabetes and chronic kidney disease: where are we now? *J Ren Care.* 2012; 38(Suppl 1):67-77.
  169. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI *et al.* Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(1):57-61.
  170. Pappa M, Dounousi E, Duni A *et al.* Less known pathophysiological mechanisms of anemia in patients with diabetic nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2015.
  171. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; 3(1):20-30.
  172. Thomas MC. The high prevalence of anemia in diabetes is linked to functional erythropoietin deficiency. *Semin Nephrol.* 2006; 26(4):275-82.
  173. Kim MK, Baek KH, Lim DJ *et al.* Erythropoietin response to anemia and its association with autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients without advanced renal failure. *J Diabetes Complications.* 2010; 24(2):90-5.
  174. Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(3):558-65.
  175. Thomas M, Tsalamandris C, MacIsaac R *et al.* Anaemia in diabetes: an emerging complication of microvascular disease. *Curr Diabetes Rev.* 2005; 1(1):107-26.
  176. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 2:S279-S335.
  177. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY *et al.* A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009; 361(21):2019-32.
  178. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP *et al.* Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009; 20(11):1807-20.
  179. Echida Y, Mochizuki T, Uchida K. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease. *Intern Med.* 2012; 51(8):845-50.
  180. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L *et al.* Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008; 29(6):726-76.
  181. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: a review. *Diabetes Metab Syndr.* 2015.
  182. Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(9):1523-8.
  183. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M *et al.* Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9752):1543-51.
  184. Huang Y, Yu H, Lu J *et al.* Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. *PLoS One.* 2012; 7(11):e50510.
  185. Fernandez-Juarez G, Luno J, Barrio V *et al.* 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(11):1870-6.
  186. Pilz S, Iodice S, Zittermann A *et al.* Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(3):374-82.
  187. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA *et al.* Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(12):4780-8.
  188. Disponível em: <[www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_bone/guide1.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/guide1.htm)>. Acesso em: 04/07/2014.
  189. Gaede P, Tarnow L, Vedel P *et al.* Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(11):2784-8.
  190. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T *et al.* Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care.* 2009; 32(11):2068-74.
  191. Tu ST, Chang SJ, Chen JF *et al.* Prevention of diabetic nephropathy by tight target control in an Asian population with type 2 diabetes mellitus: a 4-year prospective analysis. *Arch Intern Med.* 2010; 170(2):155-61.
  192. Andresdottir G, Jensen ML, Carstensen B *et al.* Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. *Diabetes Care.* 2014; 37(6):1660-7.

# Crises Hiperglicêmicas Agudas

## Introdução

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) são as duas complicações agudas graves que podem ocorrer durante a evolução do diabetes *mellitus* tipos 1 e 2 (DM1 e DM2). A CAD está presente em aproximadamente 25% dos casos no momento do diagnóstico do DM1 e é a causa mais comum de morte entre crianças e adolescentes com DM1, sendo também responsável por metade das mortes nesses pacientes com DM1 com menos de 24 anos (D).<sup>1-6</sup> Em um grande estudo nacional que avaliou 3.591 pacientes com DM1 (56% do sexo feminino) de instituições de atendimento público, o diagnóstico de DM1 foi realizado por meio da CAD em 42,3% dos casos. Este diagnóstico foi mais prevalente antes do ano 2000 (*odds ratio* 1,26, intervalo de confiança [IC] 95% 1,09 a 1,48), após essa data, outros métodos laboratoriais melhoraram o diagnóstico. A média de idade neste estudo foi de 19 anos (1 a 66 anos), a média de idade no diagnóstico por CAD de 10 anos (1 a 44 anos) e a duração da CAD de 7 anos (1 a 50 anos).<sup>7</sup>

A CAD e o EHH devem ser tratados em unidade de terapia intensiva e, fundamentalmente, por profissionais habilitados para esses tipos de complicações. É importante salientar que, durante muitos anos, considerou-se a CAD uma complicação específica do DM1. Entretanto, a literatura tem publicado vários relatos de CAD em indivíduos com DM2, inclusive em pacientes idosos acima de 70 anos. Embora haja algumas diferenças significativas entre essas duas complicações, CAD ou EHH, a desidratação mais acentuada, o sódio com tendência à elevação durante o tratamento, a glicemia mais elevada e leve cetonemia no último, as manifestações clínicas e o tratamento em muitos casos são relativamente similares (B).<sup>1-6</sup>

Antes do advento da insulina, a taxa de mortalidade da CAD oscilava em torno de 90%. Da década de 1950 em diante, com a evolução de todo o arsenal terapêutico, como antibioticoterapia, a ênfase no processo de hidratação, o controle eletrolítico e o uso de insulina regular, essa taxa foi reduzida para aproximadamente 10% (B).<sup>7,8</sup> Atualmente, em centros de excelência no tratamento de CAD, é inferior a 5%, mas, quando evolui com edema cerebral, pode atingir 30% ou mais. Nos casos de EHH, ainda permanece elevada, ao redor de 15%. As principais causas de morte por CAD e EHH são edema cerebral, hipopotassemia, hipofosfatemia, hipoglicemia, complicações intracerebrais, trombose venosa periférica, mucormicose, rabdomiólise e pancreatite aguda.<sup>9,10</sup>

O prognóstico de ambas depende das condições de base do paciente, com piora sensível em idosos, gestantes e portadores de doenças crônicas.<sup>11</sup>

Diante do exposto e, considerando a gravidade dessas complicações, este texto destaca os aspectos fisiopatológicos da CAD e do EHH, com ênfase no tratamento.

## Fatores precipitantes

Os estados infecciosos são as etiologias mais comuns de CAD e EHH. Entre as infecções, as mais frequentes são as do trato respiratório superior, as pneumonias e as infecções de vias urinárias. Além disso, na prática diária, é necessário valorizar outros fatores importantes, como acidente vascular cerebral (AVC), ingestão excessiva de álcool, pancreatite aguda, infarto agudo do miocárdio (IAM), traumas e uso de glicocorticoides.<sup>12</sup>

Entre as drogas ilícitas, a cocaína pode ser a causa de episódios recorrentes de CAD em jovens (C). Os distúrbios psiquiátricos associados a irregularidades na condução da dieta ou no uso diário de insulina também podem contribuir para a CAD. A utilização crescente na prática psiquiátrica de compostos denominados de antipsicóticos atípicos para tratamento de transtorno de humor bipolar e esquizofrenia (p. ex., clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina) é capaz de aumentar o risco de distúrbios metabólicos, como ganho de peso, dislipidemia, diabetes *mellitus*, CAD e pancreatite aguda, sendo observados riscos maiores com a clozapina e a olanzapina e menores com a risperidona e a quetiapina (B).<sup>13-17</sup>

Atualmente, com o uso mais frequente de bombas de infusão contínua subcutânea de insulina ultrarrápida, tem-se observado aumento na incidência de CAD. Tal fato pode ocorrer em razão da obstrução parcial ou total do cateter, provocando redução aguda de infusão de insulina (C).<sup>18,19</sup>

Vale a pena lembrar que a descompensação glicêmica costuma ser mais prolongada e mais grave em pacientes com DM1 recém-diagnosticados e em idosos com diabetes associado a processos infecciosos ou com limitações no autocontrole físico ou psíquico.<sup>8,20,21</sup>

## Fisiopatologia

O processo de descompensação metabólica da CAD é mais bem compreendido do que o do EHH.

Fundamentalmente, o que ocorre é a redução na concentração efetiva de insulina circulante associada à liberação excessiva de hormônios contrarreguladores, entre os quais o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio de crescimento. Em resumo, essas alterações hormonais na CAD e no EHH desencadeiam o aumento da produção hepática e

renal de glicose e a redução de sua captação pelos tecidos periféricos sensíveis à insulina, resultando, assim, em hiperglicemia e consequente hiperosmolalidade no espaço extracelular. Portanto, a hiperglicemia é resultante de três mecanismos, ou seja, ativação da gliconeogênese, da glicogenólise e redução da utilização periférica de glicose. A combinação de deficiência de insulina com aumento de hormônios contrarreguladores provoca a liberação excessiva de ácidos graxos livres do tecido adiposo (lipólise), que, no fígado, serão oxidados em corpos cetônicos (ácidos beta-hidroxibutírico e acetoacético), resultando em cetonemia e acidose metabólica (C). Por outro lado, no EHH, a concentração de insulina, que é inadequada para promover a utilização de glicose nos tecidos periféricos, é, ao mesmo tempo, suficiente para sustentar a lipólise acentuada e a cetogênese, como normalmente ocorre de modo intenso na CAD. Finalmente, em ambas as situações, na CAD e no EHH, observam-se desidratação e glicosúria de graus variáveis, diurese osmótica e perda de fluidos e eletrólitos.<sup>1,22-24</sup>

## Diagnóstico

### História e exame físico

O quadro clínico da CAD e do EHH representa uma evolução lenta e progressiva dos sinais e sintomas de diabetes *mellitus* descompensado. Entre eles, poliúria, polidipsia, perda de peso, náuseas, vômitos, sonolência, torpor e, finalmente, o coma, uma ocorrência mais comum no EHH (B).

Ao exame físico, na presença de acidose, podem-se observar hiperpneia e, em situações mais graves, respiração de Kussmaul. Desidratação com pele seca e fria, língua seca, hipotonia dos globos oculares, extremidades frias, agitação, fácies hiperemiada, hipotonia muscular, pulso rápido e pressão arterial variando do normal até o choque hipovolêmico (D) podem ocorrer. A intensificação da desidratação dificulta e torna doloroso o deslizamento dos folhetos da pleura e do peritônio, sendo possível observar defesa muscular abdominal localizada ou generalizada, e o quadro de dor abdominal está presente em até 51% dos casos (B). Em alguns casos, são verificadas dilatação, atonia e estase gástrica, o que agrava o quadro de vômitos. O atraso no início do tratamento da acidose e da desidratação pode evoluir com choque hipovolêmico e morte.<sup>1,25</sup>

### Achados laboratoriais

A avaliação laboratorial inicial de pacientes com CAD e EHH deve incluir a determinação de glicose plasmática, fósforo, ureia, creatinina, cetonemia, eletrólitos, inclusive com o cálculo de *anion gap*, análise urinária, cetonúria, gasometria, hemograma e eletrocardiograma. Quando necessário, solicitar raios X de tórax e culturas de sangue e urina (B).

Os critérios diagnósticos para CAD são glicemia  $\geq 250$  mg/dL, pH arterial  $\leq 7,3$ , bicarbonato sérico  $\leq 15$  mEq/L e graus variáveis de cetonemia. Em alguns casos, a glicemia pode encontrar-se normal ou levemente alta, em razão do uso prévio e inadequado de insulina ou história de alcoolismo. A CAD é definida como grave quando evoluir com pH venoso  $< 7$ , moderada entre 7 e 7,25 e leve entre 7,25 e 7,3. Para o diagnóstico de

EHH, os critérios são a glicemia  $> 600$  mg/dL e a osmolalidade sérica  $> 320$  mOsm/kg. Além disso, bicarbonato  $\geq 15$  mEq/L e discreta cetonemia (B).

A maioria dos pacientes com crises hiperglicêmicas agudas apresenta-se com leucocitose, verificada em até 55% dos casos, e pode traduzir apenas intensa atividade adrenocortical (B). O sódio sérico mostra-se abaixo do normal em 77% dos casos na CAD devido à transferência osmótica de líquidos do espaço intra para o extracelular, vômitos e também pela perda renal associada aos corpos cetônicos (B). No diagnóstico da CAD, o potássio sérico pode ser elevado em 37% dos casos, secundário à acidose, normal em 58% ou baixo em 5% dos casos, dependendo das reservas prévias nos espaços intra e extracelulares, e exige muito cuidado durante o tratamento pelo risco de arritmias ou até parada cardíaca (B). Os valores de fosfato plasmático podem encontrar-se normais (54% dos casos) ou aumentados (38% dos casos) no diagnóstico e tendem a diminuir com a terapia insulínica (B). A elevação da ureia e da creatinina reflete a depleção de volume intravascular. Outros achados são a hipertrigliceridemia e a hiperamilasemia, que, quando acompanhadas de dor abdominal, podem sugerir o diagnóstico de pancreatite aguda (D).<sup>1,6-8</sup>

Cálculos bioquímicos:

*Anion gap*:  $[\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$ : normal = 8 a 10 mEq/L.

Osmolalidade total efetiva:  $2 \times [\text{Na}^+ (\text{mEq/L})] + \text{glicose} (\text{mg/dL}) \div 18$ : normal =  $290 \pm 5$  mOsm/kg/H<sub>2</sub>O.

## Diagnóstico diferencial

A cetose de jejum, a cetoacidose alcoólica, a acidose láctica pelo uso inadequado de fármacos como salicilatos e metformina e outras causas de acidose com *anion gap* elevado, por exemplo, insuficiência renal crônica, são facilmente diagnosticadas pela história clínica e avaliação laboratorial.<sup>1,26</sup>

## Tratamento

As metas do tratamento das crises hiperglicêmicas agudas são:

- Manutenção das vias respiratórias pérvias e, em caso de vômitos, indicação de sonda nasogástrica
- Correção da desidratação
- Correção dos distúrbios eletrolíticos e acidobásico
- Redução da hiperglicemia e da osmolalidade
- Identificação e tratamento do fator precipitante.

## Reposição de líquidos e de eletrólitos

Para correção da desidratação, na ausência de comprometimento das funções cardíaca e renal, deve-se indicar infusão salina isotônica de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9%, em média 15 a 20 mL/kg na primeira hora, buscando-se restabelecer a perfusão periférica (A). A escolha subsequente de fluidos dependerá da evolução dos eletrólitos séricos e da diurese. Se o paciente evolui com sódio elevado ( $\geq 150$  mEq/L), deve-se prescrever solução salina hipotônica de NaCl a 0,45%, em média 10 a 14 mL/kg/h. Caso contrário, pode-se administrar solução isotônica de NaCl a 0,9%.<sup>24</sup>

Durante a reposição volêmica inicial, alguns posicionamentos oficiais recomendam o uso de solução colóide em pacientes hipotensos. No entanto, a hipotensão ocorre por perda de solução de eletrólitos, então, a reposição fisiológica seria com solução cristalóide. Uma revisão da Cochrane não mostrou melhores resultados do uso de fluido colóide em relação à solução cristalóide.<sup>27</sup>

Com a função renal normal, ou seja, com débito urinário, inicia-se a infusão de 20 a 30 mEq/ℓ de cloreto de potássio (KCl) a 19,1% por hora, com a proposta de manter o potássio sérico entre 4 e 5 mEq/ℓ. É importante comentar que esses pacientes, principalmente se evoluírem com falência cardíaca ou renal, devem ser continuamente monitorados, do ponto de vista hemodinâmico, para prevenir a sobrecarga de líquidos.<sup>24</sup>

Na prática, a fim de agilizar a reposição de potássio, um ponto ainda em debate é se a sua dosagem na gasometria venosa pode substituir a do plasma.<sup>28,29</sup> Estudo retrospectivo comparando a acurácia da mensuração da concentração de potássio realizada na gasometria venosa (KGV) em relação ao potássio plasmático (KP), a diferença entre as médias foi de 1,13 mmol/ℓ ( $p = 0,0005$ ). Não houve associação significativa entre o pH e as glicemias e a diferença das médias de KVG e KP. Portanto, apesar de a dosagem de potássio na gasometria venosa ser tecnicamente mais rápida e fácil, não deve, na prática, substituir a dosagem plasmática (B).<sup>28</sup>

## Insulinoterapia

Para corrigir a hiperglicemia e a acidose metabólica, inicia-se a terapia com insulina. Os pontos de debate quanto à insulinoterapia são insulina regular ou análogos de insulina ultrarrápidos e a via de administração, se subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou infusão intravenosa contínua. A insulina somente deve ser iniciada se o potássio estiver  $> 3,3$  mEq/ℓ, devido ao risco de arritmias associado à hipopotassemia.

Nos episódios mais graves de CAD, a via de escolha é a infusão intravenosa contínua de insulina regular e a dose, em média, de 0,1 U/kg/h (A). Em casos leves ou moderados, pode-se utilizar insulina regular IM, 1/1 h, ou análogos ultrarrápidos SC, 1/1 ou 2/2 h (A). Apesar de muitos estudos demonstrarem a mesma eficácia e segurança das vias SC e IM, estas são recomendadas apenas em casos mais leves ou moderados.<sup>8,25-33</sup>

Vários estudos prospectivos randomizados após a década de 1970 demonstraram que não há vantagem no uso de altas doses de insulina se comparadas às baixas doses.<sup>8,30,34,35</sup> A utilização de baixas doses na terapia insulínica, associada à reposição da volemia, à correção de eletrólitos e à administração monitorada de soro glicosado com diminuição da glicemia a uma taxa menor que 50 mg/dℓ/h, têm apresentado excelentes resultados no tratamento de episódios graves de CAD em adultos.<sup>34</sup> Em crianças, o uso de baixas doses de insulina (0,1 U/kg/h) nos protocolos de tratamento da CAD também se mostrou eficaz em relação às altas doses, com menor potencial de hipoglicemia e hipopotassemia.<sup>36</sup> A dose de 0,1 U/kg/h vem sendo utilizada amplamente em crianças e adolescentes, contudo, um recente estudo demonstrou que o uso de doses muito baixas (p. ex., de 0,03 e 0,05 U/kg/h) no tratamento inicial normaliza adequadamente os valores do hidroxibutirato na CAD.<sup>37</sup>

Em estudos prospectivos e aleatorizados, nos quais se compararam a eficácia e a segurança dos análogos lispro e asparto SC a cada hora ou a cada 2 h e a gulisina IV, não houve diferenças significativas entre os grupos, inclusive no que diz respeito a doses totais de análogos utilizados, ao tempo de internação e de episódios de hipoglicemias (C).<sup>38-40</sup> Uma metanálise avaliou o tratamento de CAD leve e moderada com análogo de insulina lispro SC de 1 a 2 h em comparação ao grupo-controle com infusão intravenosa de insulina regular em um total de 156 pacientes em quatro estudos. A média de duração para a resolução da hiperglicemia, a dose requerida, o número de dias de hospitalização e a quantidade de episódios de hipoglicemia foram similares em ambos os grupos, porém houve redução de 39% nos custos em um estudo no grupo com a lispro.<sup>41</sup>

Outro aspecto importante e a favor do uso de baixas doses de insulina é que, com a correção gradual da glicemia e, portanto, da osmolalidade, pode-se prevenir o edema cerebral clínico, sobretudo em jovens. Em um estudo com crianças de aproximadamente 11 anos de idade portadoras de DM1, a infusão contínua intravenosa de insulina regular na dose padrão de 0,1 UI/kg/h foi comparada com a dose de 0,05 UI/kg/h, não demonstrando diferenças na correção da glicemia e do pH sanguíneo entre os dois grupos nas 6 primeiras horas de admissão.<sup>42,43</sup> De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA), o uso de *bolus* intravenoso de insulina regular no início do tratamento é desnecessário e não recomendado em crianças, em razão do aumento de risco de edema cerebral (A). Em adultos, há necessidade de mais estudos controlados e aleatorizados para que esse procedimento possa ser implementado de rotina (D).<sup>44,45</sup>

Com a evolução do tratamento, quando a concentração de glicose na CAD atingir 250 mg/dℓ e no EHH, 300 mg/dℓ, e se o paciente ainda não tiver condições de alimentar-se, deve-se iniciar o soro glicosado a 5% associado à insulina regular intravenosa contínua ou SC a cada 4 h até a resolução da CAD ou do EHH. Na prática, os critérios utilizados para definir o controle laboratorial da CAD incluem glicemias  $\leq 200$  mg/dℓ, bicarbonato sérico  $\geq 18$  mEq/ℓ e pH  $\geq 7,3$ . Para o EHH, o critério direcionado ao controle laboratorial e clínico é osmolalidade  $< 315$  mOs/kg com o paciente alerta. Assim que o paciente conseguir alimentar-se e estiver bem controlado dos pontos de vista clínico e laboratorial, inicia-se insulinoterapia basal com insulina humana de ação intermediária ou com análogos de insulina de longa ação, associada a múltiplas injeções de insulina regular ou com análogos de insulina ultrarrápidos antes das refeições.

## Bicarbonato

A indicação de bicarbonato de sódio na CAD é controversa, mas a literatura considera prudente o uso em baixas doses quando pH  $\leq 7,1$ . Recomendam-se 50 mEq/ℓ de bicarbonato de sódio IV se o pH estiver entre 6,9 e 7,1 e 100 mEq/ℓ se o pH  $< 6,9$  ou com hiperpotassemia grave (A). O uso de bicarbonato de sódio com pH  $> 7,1$  não melhora o prognóstico (A). Os riscos de uso inapropriado de bicarbonato de sódio são a alcalose metabólica, a acidose líquórica paradoxal, o edema cerebral, a hipopotassemia e a anoxia tecidual.<sup>8,46</sup>

## Fosfato

A hipofosfatemia leve é um achado comum e geralmente assintomático durante a terapia da CAD. Não está indicada a reposição de sais de fosfato de rotina, em parte devido ao risco de hipocalcemia, não havendo evidências suficientes que demonstrem a melhora do prognóstico quando em comparação com o não uso. Em raras situações de extrema depleção de fosfato, que podem evoluir com manifestações clínicas graves, como insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória aguda e outras condições clínicas associadas à hipoxia, a reposição adequada de fosfato torna-se imperiosa e geralmente evolui com bom prognóstico (A).<sup>45,47,48</sup>

## Complicações

As complicações mais comuns da CAD e do EHH são hipoglicemia secundária ao uso inapropriado de insulina; hipopotassemia, devida à administração de doses inadequadas de insulina e/ou de bicarbonato de sódio; hiperglicemia secundária à interrupção de infusão de insulina sem cobertura correta de insulina subcutânea; hipoxemia; edema agudo de pulmão e hiperclorêmia por infusão excessiva de fluidos. O edema cerebral é uma complicação rara no adulto, mas pode evoluir com herniação de tronco cerebral e parada cardiopulmonar; portanto, deve ser tratado prontamente com infusão intravascular de manitol a 20% (A). A correção gradual da glicemia e da osmolalidade pode prevenir o edema cerebral clínico (B). As doenças agudas rinocerebrais, denominadas de mucormicose, também podem ocorrer, principalmente em indivíduos imunossuprimidos. A insuficiência renal aguda, a rabdomiólise e os fenômenos tromboembólicos são incomuns, e, quando presentes, são secundários à desidratação grave.<sup>1,49-55</sup>

Em crianças, as complicações da CAD são raras, sendo o edema cerebral responsável por aproximadamente 0,5 a 1% neste grupo. Os fatores de risco para o seu desenvolvimento durante a CAD são: paciente com DM1 recém-diagnosticado, bicarbonato baixo, baixa pressão parcial de CO<sub>2</sub> e valores aumentados de ureia sanguínea. Outras complicações raras em crianças incluem trombose venosa profunda, trombose venosa cerebral, acidente vascular encefálico, rabdomiólise, pneumomediastino, edema pulmonar, pancreatite, sangramento digestivo alto e complicações cognitivas.<sup>56</sup>

## Conclusão

O diagnóstico correto e o tratamento rápido e eficaz da CAD e do EHH são essenciais para diminuir a morbidade e a mortalidade. Muitos desses episódios podem ser prevenidos com o bom controle metabólico do diabetes *mellitus* por meio de tratamento adequado com insulinas ou análogos de insulina, automonitoramento, orientação educacional aos familiares e ao próprio paciente. A facilidade de comunicação com o especialista ou com o grupo multidisciplinar que acompanha o paciente é fundamental para a orientação precoce e adequada no início de qualquer evento potencialmente precipitante.<sup>57</sup>

Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
CAD/EHH grave: o uso de insulina regular intravenosa contínua (bomba de infusão) é o tratamento de escolha	A
CAD/EHH leve ou moderado: pode-se utilizar insulina regular IM, 1/1 h, ou análogos ultrarrápidos SC, 1/1 h ou 2/2 h	A
CAD: o uso de bicarbonato de sódio com pH > 7,1 não melhora o prognóstico	A
CAD: indica-se o uso de fosfato apenas com hipofosfatemia grave ou em pacientes com anemia, ICC ou em condições clínicas associadas à hipoxia	A
CAD: deve-se tratar o edema cerebral prontamente, com infusão intravascular de manitol a 20%	A
CAD: indica-se o uso de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) no tratamento da desidratação	A
CAD: em crianças, não se recomenda insulina regular intravenosa em <i>bolus</i> no início do tratamento	A
CAD: é prudente o uso de bicarbonato de sódio em baixas doses com pH < 7,0	A
CAD: em adultos, o uso de insulina regular intravenosa em <i>bolus</i> no início do tratamento pode ser benéfico	D
CAD: a correção gradual da glicemia e da osmolalidade pode prevenir o edema cerebral clínico	B

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Conflitos de interesse

Nenhum conflito de interesse declarado.

## Referências bibliográficas

- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB *et al.* Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(suppl 1):S94-S102.
- Usdan LS, Choong KW, McDonnell ME. Type 2 diabetes mellitus manifesting with a cerebral vein thrombosis and ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2007; 13(6):687-90.
- Valabhji J, Watson M, Cox J *et al.* Type 2 diabetes presenting as diabetic ketoacidosis in adolescence. *Diabet Med.* 2003; 20:416-7.
- Wang ZH, Kilil-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study from Northern Sweden. *Diabet Med.* 2008; 25(7):867-70.
- Orlowski JP, Cramer CL, Fiallos MR. Diabetic ketoacidosis in the pediatric ICU. *Pediatr Clin North Am.* 2008; 55(3):577-87.
- Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis; evaluation and treatment. *Am Fam Physician.* 2013; 1;87(5):337-46.

7. Negrato CA, Cobas RA, Gomes MB. Temporal changes in the diagnosis of type 1 diabetes by diabetic ketoacidosis in Brazil: a nationwide survey. *Diabet Med.* 2012; 29:1142-7.
8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN *et al.* Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5):1541-52.
9. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB *et al.* Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24:131-53.
10. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A *et al.* Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care.* 2004; 27(8):1873-8.
11. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM *et al.* Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgraduate Medical Journal.* 2003; 79:454-7.
12. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2004; 164:1925-31.
13. Jin H, Meyer JM, Jest DV. Atypical antipsychotics and glucose deregulation: a systematic review. *Schizophr Res.* 2004; 71(2-3): 195-212.
14. Lu CH, Yan YH. Risperidone-associated newly diagnosed diabetes and fatal diabetes ketoacidosis in a young schizophrenic patient. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 83(2):e66-e7.
15. Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH *et al.* Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(9): 1198-202.
16. Buchholz S, Morrow AF, Coleman PL. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanism. *Intern Med J.* 2008; 38(7):602-6.
17. Nyenwe E, Loganathan R, Blum S *et al.* Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocr Pract.* 2007; 13(1):22-9.
18. Gin H, Renard E, Melki V *et al.* Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long-term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience. *Diabetes Metab.* 2003; 29(6):602-7.
19. Jendidier N, Riveline JP, TubianaRufi N *et al.* Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump in clinical practice. *Diabetes Metab.* 2008; 34(4):425-38.
20. Barone B, Rodacki M, Cenci MC *et al.* Diabetic ketoacidosis in adults – update of an old complication. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(9):1434-47.
21. Neu A, Willasch A, Ehehalt S *et al.* Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children – frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes.* 2003; 4(2):77-81.
22. Koul PB. Diabetic Ketoacidosis: a current appraisal of pathophysiology and management. *Clin Pediatr.* 2009; 48(2):135-44.
23. Edwards SL. Pathophysiology of acid base balance: the theory practice relationship. *Intensive Crit Care Nurs.* 2008; 24(1):28-38.
24. Kitabchi AE, Murphy MB, Umpierrez GE *et al.* Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006; 29(12):2739-48.
25. Glaser NS, Wootton-Georges SL, Marcin JP *et al.* Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2004; 145:164-71.
26. Castro L, Morcillo AM, Guerra-Júnior G. Cetoacidose diabética em crianças: perfil de tratamento em hospital universitário. *Rev Assoc Med Bras.* 2008; 54(6):548-53.
27. Perel P, Roberts I. Colloids *versus* crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3:CD000567.
28. Robles FC, Laguna Neto D, Dias FG *et al.* Diabetic ketoacidosis: difference between potassium determined by blood gas analysis *versus* plasma measurement. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011 jun; 55(4):256-9.
29. Fu P, Douros G, Kelly AM. Does potassium concentration measured on blood gas analysis agree with serum potassium in patients with diabetic ketoacidosis? *Emerg Med Australas.* 2004 aug; 16(4):280-3.
30. Alberti KG, Hockaday TD, Turner RC. Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic “coma”. *Lancet.* 1973; 2:515-22.
31. Kitabchi AE, Ayagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose *versus* conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 1976; 84:633-8.
32. Alberti KG. Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med.* 1977; 137:1367-76.
33. De Beer K, Michael S, Thacker M *et al.* Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome – Clinical guidelines. *Nurs Crit Care.* 2008; 13(1):5-11.
34. Wagner A, Risse A, Brill HL *et al.* Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very low-dose insulin application. *Diabetes Care.* 1999; 22:674-7.
35. Kitabchi AE, Young R, Sacks H *et al.* Diabetic ketoacidosis: reappraisal of therapeutic approach. *Annu Rev Med.* 1979; 30:339-57.
36. Burghen GA, Etteldorf JN, Fisher JN *et al.* Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care.* 1980; 3:15-20.
37. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE *et al.* Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8:150-6.
38. Barski L, Kezerle L, Zeller L *et al.* New approaches to the use of insulin in patients with diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med.* 2013; 24(3):213-6.
39. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J *et al.* Efficacy of subcutaneous insulin lispro *versus* continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med.* 2004; 117:291-6.
40. Della Manna T, Steinmetz L, Campos P *et al.* Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2005; 28(8):1856-61.
41. Vicent M, Nobécourt. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin lispro: A review of the current evidence from clinical studies. *Diabetes & Metabolism.* 2013; 39:299-305.
42. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A *et al.* Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standart dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes an observational study. *Pediatr Diabetes.* 2010; 11:12-7.
43. Pires AC, Robles FC, Laguna Neto D *et al.* Crises hiperglicêmicas agudas: diagnóstico e tratamento. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/crises\\_hiperglicemicas\\_agudas\\_diagnostico\\_e\\_tratamento.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/crises_hiperglicemicas_agudas_diagnostico_e_tratamento.pdf)>. Acessado em 15/06/2015.
44. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D *et al.* Insulin analogs *versus* human insulina in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2009; 32(7):1164-9.
45. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement



- from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29(5):1150-9.
46. Sabatini S, Kurtzmsn NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(4):692-5.
  47. Mégarbane B, Gerrier G, Blancher A *et al*. A possible hypophosphatemia-induced, life threatening encephalopathy in diabetic ketoacidosis: a case report. *Am J Med Sci*. 2007; 333(6):384-6.
  48. Liu PY, Jeng CY. Severe hypophosphatemia in a patient with diabetic ketoacidosis and acute respiratory failure. *J Chin Med Assoc*. 2004; 67(7):355-9.
  49. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9(3):320-9.
  50. Damiani D, Damiani D. Complicações hiperglicêmicas agudas no diabetes melito tipo 1 do jovem. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(2):367-74.
  51. Rosenbloom AL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis and other acute devastating complications: recent observations. *Pediatr Diabetes*. 2005; 6(1):41-9.
  52. Rosenbloom AL. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20(1):5-18.
  53. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH *et al*. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis*. 2004; 17(6):517-25.
  54. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Drugs*. 2008; 10(4):209-15.
  55. Pires AC, Laguna Neto D. Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes mellitus. *Aspectos atuais. Rev Bras Clin Med*. 2010; 8(3): 246-53.
  56. Bialo SR, Agrawal S, Boney CM *et al*. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes*. 2015; 15;6(1): 167-74.
  57. Karges B, Kapellen T, Neu A *et al*. Longacting insulin analogs and the risk of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes: a prospective study of 10.682 patients from 271 institutions. *Diabetes Care*. 2010; 33(5):1031-3.

# Diabetes e Substâncias Antipsicóticas

## Doenças psiquiátricas

Os transtornos emocionais e orgânicos nos pacientes com doenças psiquiátricas, tanto individualmente quanto no seu núcleo social, são enormes, podendo ser incapacitantes, além de estarem ligados a custos psicológicos, sociais e econômicos.

As doenças psiquiátricas apresentam uma frequência importante e devem ser tratadas, geralmente, por toda a vida. Na população dos EUA, encontra-se incidência pronunciada de várias doenças psiquiátricas, como esquizofrenia (1%), transtornos bipolares (2%) e depressão maior (8%) (B).<sup>1</sup> Quando analisadas as causas de morte desses pacientes, nota-se que, embora suicídio e acidentes representem 28 e 12%, respectivamente, cerca de 60% delas decorrem de causas orgânicas, em que os distúrbios cardiovasculares são os fatores mais importantes (B).<sup>2</sup>

Há mais de uma década, trabalhos já chamavam a atenção para uma associação entre esquizofrenia e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), independentemente de fármacos, com relato inclusive da pouca probabilidade da interferência do tratamento medicamentoso (B).<sup>3</sup> Os trabalhos mais consistentes relatam que os pacientes com esquizofrenia e distúrbios afetivos apresentam 1,5 a 2 vezes maior prevalência de diabetes e obesidade do que a população geral (B).<sup>4</sup> Estudos menores associam essas condições também a outros distúrbios psiquiátricos.

Enger *et al.* (B)<sup>4</sup> publicaram dados mostrando incidência de 34% de síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos, portanto, superior à encontrada na população geral. Chamaram a atenção também para o alto índice de tabagismo nesses pacientes, fator que, mesmo isoladamente, é muito importante na gênese dos problemas cardiovasculares. Além disso, encontraram aumento na frequência de arritmias (cerca de 60%), de infarto agudo do miocárdio (IAM) (100%) e de morte (50%), demonstrando alta morbimortalidade quando ocorre a associação desses eventos patológicos.

## Interação etiológica

Desde 1960 já se dava atenção à interação gene-ambiente e sua relação com diabetes (B)<sup>5</sup> quanto à hipótese do *thrifty genotype*, ou seja, genes responsáveis por criar uma economia energética em situações de privação alimentar crônica, muito frequente na Pré-história, com a finalidade da sobre-

vivência. Certas populações com genes poderiam ativar esse mecanismo, diminuindo com isso o metabolismo basal, com consequente aumento das gorduras visceral e total. Devido ao aumento atual da oferta alimentar, cria-se, portanto, um ambiente propício para o desenvolvimento da síndrome metabólica (B).<sup>6,7</sup>

De maneira concomitante, há descrição de dezenas de genes criando alterações em diversos níveis do metabolismo, com ações específicas ou por meio de interação entre eles, ocupando, desse modo, papel fundamental na etiologia e progressão da síndrome metabólica (B).<sup>8</sup>

Foi sugerido que a manifestação de sintomas psicóticos ocorreria em razão de uma interação de fatores genéticos e ambientais, havendo grande número de genes de suscetibilidade que, de modo individual, causariam apenas efeitos menores, mas, quando combinados, as suas ações levariam à interação com fatores ambientais, induzindo a psicose. Dentre eles, foram identificados os genes CACNB2, CACNA1C, CACNA1I, GRIN2A e HCN1 (B).<sup>9-11</sup> Ainda não se pode afastar a hipótese de que os genes dos componentes da síndrome metabólica e das doenças psiquiátricas tenham uma identidade comum ou mesmo interferência nas suas ações (B).<sup>7</sup>

Quanto à participação de fatores ambientais, inúmeras publicações vêm demonstrando que o estresse causa influência direta no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando à produção aumentada de cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), além de ativação do sistema simpatoadrenal, com aumento de catecolaminas e ativação do sistema renina-angiotensina (B).<sup>12,13</sup> Thakore *et al.* (C)<sup>14</sup> encontraram que, em uma população de pacientes portadores de esquizofrenia, os níveis de cortisol plasmático estavam aumentados em cerca de 90%, e de gordura visceral, 250%. A hipótese do desenvolvimento da esquizofrenia pelo binômio estresse-vulnerabilidade (indivíduo geneticamente propenso, ao ultrapassar o seu limiar de tolerância ao estresse, poderá desenvolver esquizofrenia), além do conhecimento de que o estresse, com frequência, precede a doença e exacerba os sintomas da esquizofrenia, mostra, mais uma vez, a inter-relação da síndrome metabólica com a esquizofrenia. Além disso, dados da literatura direcionam para o fato de que o paciente com distúrbios psiquiátricos, em especial a esquizofrenia, apresenta, já ao diagnóstico, maior incidência de DM2 e sobrepeso/obesidade (B).<sup>15</sup>

## Antipsicóticos

Embora a esquizofrenia não seja uma doença curável, em muitos casos os sintomas e a evolução da doença podem ser bem controlados. Entretanto, o sucesso do tratamento com medicamentos antipsicóticos está intimamente relacionado com o percentual da resposta ao medicamento e à sua adesão. Os efeitos colaterais, bem como a falta de entendimento da doença e da necessidade do uso da medicação, poderão comprometer a devida utilização desses fármacos (B).<sup>16</sup> Os sintomas das psicoses são divididos em dois grandes grupos:

- Positivos: alucinações, delírios e outros
- Negativos: isolamento, apatia, embotamento da afetividade, comprometimento da cognição, entre outros.

## Antipsicóticos de primeira geração

Nos anos 1950, surgiu o primeiro antipsicótico (clorpromazina). A partir de então surgiram vários outros, sem importantes variações no mecanismo de ação ou eficiência terapêutica (B).<sup>17</sup> São chamados de antipsicóticos de primeira geração, convencionais ou típicos. Hoje ainda são encontrados vários componentes desse grupo, como: perfenazina, flufenazina, trifluoperazina, haloperidol, pimozida, tiotixeno e penfluridol, entre outros.

O mecanismo de ação desses fármacos dá-se pelo antagonismo dos receptores (D2) dopaminérgicos, apresentando alta afinidade e levando, com essa ação, a importante melhora nos sintomas positivos (B).<sup>18</sup> Esse fato corrobora a hipótese dopaminérgica (mudanças na transmissão dopaminérgica no cérebro seriam responsáveis pela esquizofrenia) (B).<sup>19</sup>

Infelizmente, os antipsicóticos típicos não têm ação em cerca de 30% dos pacientes, a sua ação nos sintomas negativos é mínima e podem causar efeitos colaterais extrapiramidais importantes, como discinesia, acatisia, distonia e parkinsonismo, bem como hiperprolactinemia, quando utilizados em dose efetiva. Esses efeitos colaterais levam ao desenvolvimento de estigmas, angústia e intolerância, ocorrendo, como consequência, uma diminuição na adesão ao tratamento (B).<sup>20</sup> É importante, porém, salientar que são substâncias de baixo custo econômico.

## Antipsicóticos de segunda geração

O novo avanço importante no arsenal terapêutico das doenças psicóticas ocorreu com o aparecimento dos antipsicóticos de segunda geração, ou atípicos. A primeira substância foi a clozapina, nos anos 1980 na Europa e nos anos 1990 nos EUA. A partir dos anos 1990 surgiram outras, como olanzapina, amisulpirida, risperidona, quetiapina, ziprasidona e zotepina. Diferentes dos antipsicóticos convencionais, estes variam quanto a eficácia, formulação, bioquímica e ao perfil de efeitos colaterais. A clozapina, mesmo sendo a mais efetiva, é indicada somente quando outras medicações falham ou em pacientes com alto risco para suicídio, uma vez que apresenta risco importante para o desenvolvimento de agranulocitose.

Essas substâncias apresentam em comum, como novidade, uma forte ação de antagonismo nos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2a</sub>, sendo essa ação responsável pelo aparecimento

de efeitos benéficos nos sintomas negativos, como importante diminuição nos efeitos colaterais extrapiramidais (B),<sup>21</sup> mantendo, embora com menor intensidade, o antagonismo aos receptores D2 dopaminérgicos (B).<sup>19</sup> Por serem mais bem tolerados e mais efetivos, passaram a ser, portanto, fármacos de primeira linha para os que necessitam desse tipo de medicação. Em geral, os candidatos ao uso de antipsicóticos são pacientes com transtorno do espectro de esquizofrenia, transtorno bipolar, demência, depressão psicótica, autismo e distúrbios relacionados com o desenvolvimento (B).<sup>1</sup>

Embora tenham causado avanço considerável na qualidade de vida dos pacientes, surgiram várias publicações mostrando a associação dos antipsicóticos atípicos a uma série de eventos indesejados, como aumento de incidência de DM2 e de doença cardiovascular (DCV), sonolência, ganho de peso e dislipidemia (B).<sup>22,15</sup> Esses fatores causam, por conseguinte, diminuição da adesão ao tratamento (B).<sup>23</sup> Tais efeitos colaterais são bem mais frequentes nos pacientes em uso de clozapina e olanzapina, menores naqueles utilizando risperidona, quetiapina e maleato de asenapina e praticamente ausentes quando do uso de ziprasidona e aripiprazol.<sup>24,25</sup>

Quanto ao diabetes e sua correlação com o uso de antipsicóticos, a literatura apresenta várias evidências (B).<sup>1,15</sup> O uso desse grupo de fármacos, além da possibilidade de causar o aparecimento do diabetes, pode agravar o controle glicêmico naqueles já previamente diagnosticados. Essas ações podem surgir com poucas semanas de uso da medicação, entretanto podem ceder com a retirada do fármaco. Quanto ao mecanismo fisiopatológico para essa complicação, que não é totalmente conhecido, existem suposições sobre a elevação da resistência à insulina causada por aumento de peso e alteração na distribuição da gordura corporal ou mesmo por ação direta nos tecidos sensíveis à insulina (B).<sup>1,26</sup>

## Antipsicóticos mais recentes

Existem antipsicóticos mais novos (B),<sup>27,28</sup> como o aripiprazol, liberado pela Food and Drug Administration (FDA) em novembro de 2003. Ele apresenta mecanismos de ação distintos dos antipsicóticos de segunda geração anteriores devido a diferente ação nos receptores D2 dopaminérgicos e ações nos receptores serotoninérgicos.

## Ação diferenciada nos receptores D2 dopaminérgicos

Enquanto os outros antipsicóticos (primeira e segunda gerações) apresentam antagonismo, o aripiprazol é um agonista parcial dos receptores D2 dopaminérgicos (B).<sup>28</sup>

Um agonista parcial age como estabilizador de sistema neurotransmissor, deslocando a dopamina dos seus receptores quando os níveis desta estão altos (hiperatividade), passando a estimular com menor intensidade. Além disso, quando os níveis de dopamina estão baixos (hipoatividade), eles estimulam os receptores que estão pouco estimulados ou mesmo sem estimulação.

Existe a hipótese de que, nos pacientes com esquizofrenia, os níveis de dopamina estejam elevados em determinados sistemas (mesolímbico), normais em alguns (nigrostriatal) e baixos em outros (mesocortical). Quando administrado um fármaco antagonista, ele terá, devido à diminuição do estímulo

em todos os sistemas, uma ação desejada apenas nos sistemas com alto nível dopaminérgico. Entretanto, nos outros sistemas, poderá causar efeitos indesejáveis, como distúrbios de movimento, hiperprolactinemia e até piora dos sintomas negativos.

Portanto, espera-se que um agonista parcial dos receptores D2 estabilize o sistema dopaminérgico. Em modelos animais de esquizofrenia, simulando hiperatividade dopaminérgica, o aripiprazol atuou como antagonista e, nos mesmos modelos, ao simular hipoatividade, atuou como agonista (B).<sup>29</sup> Demonstrou-se que o sistema dopaminérgico tem ação de agonista parcial.

### Ações nos receptores serotoninérgicos

- Receptores 5-HT<sub>2a</sub>: o aripiprazol apresenta a mesma ação dos antipsicóticos de segunda geração, ou seja, antagonismo levando à diminuição dos sintomas negativos e dos efeitos colaterais extrapiramidais (B)<sup>30</sup>
- Receptores 5-HT<sub>1a</sub>: o aripiprazol apresenta atividade agonista parcial e pode, com essa ação, diminuir atividade ansiolítica e promover melhora na depressão, na cognição e nos sintomas negativos e extrapiramidais nos esquizofrênicos (B).<sup>31</sup>

Quando se observam os eventos adversos relacionados com cada grupo de substâncias, os resultados são diferentes. Por exemplo: quando se correlaciona o uso de antipsicóticos atípicos com o aparecimento dos componentes da síndrome metabólica, a frequência é significativamente diferente do que é visto com o uso do aripiprazol. Isso pode ser observado quanto ao comportamento do peso e ao surgimento da dislipidemia, bem como ao aparecimento e comprometimento do DM2, conforme Quadro 1 (B).<sup>1,27</sup>

## Inter-relação do diabetes com os antipsicóticos

Estudos têm identificado uma associação entre o uso de alguns antipsicóticos, sobretudo a olanzapina e a clozapina, com o aparecimento de eventos metabólicos adversos, como hiperglicemia, dislipidemia, resistência à insulina e DM2. Entretanto, esses eventos adversos não foram encontrados quando do uso de aripiprazol, ziprasidona e amisulprida (B).<sup>26</sup> Estudo comparando o uso do aripiprazol *versus* placebo encontrou discreto aumento da glicemia de jejum em ambos os grupos, sendo esse incremento menor naqueles em uso de aripiprazol. Nesse mesmo estudo, quando o alvo foi a hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), houve redução em ambos os grupos (B).<sup>32</sup>

Quadro 1 Antipsicóticos atípicos e anormalidades metabólicas (B).<sup>1</sup>

Substância	Ano	Peso	Risco DM	Dislipidemia
Clozapina	1989	+++	+	+
Olanzapina	1996	+++	+	+
Risperidona	1993	++	0	0
Quetiapina	1997	++	0	0
Ziprasidona	2001	+	-	-
Aripiprazol	2002	+	-	-
Asenapina	2013	++	+	-

(+) efeito de aumento; (-) sem efeito; (0) resultados discrepantes.

Devido à importante associação dos antipsicóticos atípicos com os componentes da síndrome metabólica, foi desenvolvido um consenso acerca da relação entre substâncias antipsicóticas e diabetes (B).<sup>1</sup> Da discussão saíram recomendações e comentários como:

- Avaliação do risco-benefício: apesar dos efeitos adversos citados, vários fatores devem ser valorizados, como natureza da condição psiquiátrica do paciente, metas, histórico do fármaco, adesão, efetividade da medicação, comorbidades, custo etc. Porém, os riscos das implicações clínicas dos componentes da síndrome metabólica devem também influenciar a escolha do fármaco
- Monitoramento: se possível, antes da prescrição dos antipsicóticos atípicos, determinando altura e peso, calculando o índice de massa corporal (IMC), medindo a circunferência da cintura e a pressão arterial, e também dosando a glicemia de jejum e o perfil lipídico. Em seguida, devem-se monitorar esses dados periodicamente (Quadro 2).

Os profissionais de saúde, os pacientes, os membros da família e os cuidadores devem ter conhecimento da sintomatologia do diabetes. Se quaisquer desses itens vierem a ter alterações, deve-se iniciar tratamento adequado com um especialista. Para pacientes que desenvolvam agravamento na glicemia ou dislipidemia durante a terapia, recomenda-se trocar o antipsicótico por outro que não esteja associado a ganho de peso ou diabetes. O consenso salienta também que muitos dos trabalhos relacionados com os antipsicóticos ainda apresentam as mais variadas limitações, devendo no futuro surgirem mais estudos enfocando tópicos mais específicos.

Em 2007, foi criado o Consenso Brasileiro sobre Antipsicóticos de Segunda Geração e Distúrbios Metabólicos,<sup>33</sup> tendo participado desse trabalho representantes de várias entidades (Programa Escola-Ciência [PROESC], Programa de Esquizofrenia [PRODESQ], Projeto Esquizofrenia [PROJESQ], Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica [ABESO], Sociedade Brasileira de Diabetes [SBD] e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia [SBEM]) e sendo aceita como modo de monitoramento a tabela anterior, com a modificação de que o perfil lipídico seja anual. Nesse consenso, os autores relatam que a associação de diabetes e

Quadro 2 Monitoramento periódico dos dados.

	Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	3 meses	Anual	A cada 5 anos
Histórico pessoal familiar	X					X	
Peso (IMC)	X	X	X	X	X		
Circunferência da cintura	X					X	
Pressão arterial	X			X		X	
Glicemia de jejum	X			X		X	
Perfil lipídico	X			X			X

Observação: avaliações mais frequentes podem ser justificadas com base no estudo clínico.

transtornos mentais já é conhecida desde o século 19, ocorrendo duas a três vezes mais na população com esquizofrenia do que na normal, assim como a associação de antipsicóticos de segunda geração a ganho de peso e alteração no metabolismo da glicose e dos lipídios.

## Antipsicóticos em gestantes e crianças

Estudos recentes vêm chamando atenção quanto aos efeitos dos antipsicóticos em mulheres grávidas, assim como em crianças e adolescentes.

Boden *et al.* recentemente mostraram, em um estudo de base populacional, maior taxa de risco para o diabetes gestacional entre as mulheres usuárias de antipsicóticos associados ao aumento da circunferência do crânio (macrocefalia). É sabido que fetos expostos aos antipsicóticos têm um risco duplicado de serem pequenos para a idade gestacional, independente do grupo de tratamento (B).<sup>34</sup>

Em 2011, foi publicado o primeiro estudo retrospectivo avaliando os efeitos metabólicos dos antipsicóticos em crianças e adolescentes de 5 a 18 anos de idade. Os resultados revelaram um aumento de quatro vezes na taxa de incidência para o diabetes, assim como testes de glicose alterados no primeiro ano após a iniciação da terapia com antipsicóticos, mostrando, assim, que o risco em crianças pode ser tão alto ou maior do que em adultos (B).<sup>35</sup>

## Conclusões

Estudos atuais chamam a atenção para os grandes benefícios que os antipsicóticos atípicos oferecem para determinados grupos de pacientes com distúrbios psiquiátricos. Entretanto, eventos adversos, como ganho ponderal, aparecimento de dislipidemia e DM2, podem estar presentes quando do uso de determinados fármacos desse grupo de substâncias. Nesse contexto, a prescrição de um antipsicótico deve valorizar, tanto no início quanto durante o acompanhamento do paciente, essa importante relação.

### Quadro 3 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Frequência importante das doenças psiquiátricas	<b>B</b>
A associação de diabetes e excesso de peso a distúrbio bipolar e esquizofrenia é quase o dobro da população geral	<b>B</b>
Interação etiológica com fatores genéticos e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	<b>B</b>
Os antipsicóticos apresentam grupos diferentes com ações diversas entre eles e sobre o metabolismo	<b>B</b>
Consensos recentes sugerem monitoramento no tratamento dessas doenças psiquiátricas	<b>A</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia. *British J Psychiatry*. 1997;171:502-8.
- Mukherjee S, Decina P, Bocola V *et al.* Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. 1996;37:68-73.
- Enger C, Weatherby L, Reynold R, Glasser D, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality amongst patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192:19-27.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet*. 1963;14:353-62.
- Neel JV. The thrifty genotype revisited. In: Kobberlong J, Tattersall R, editors. *The genetics of diabetes mellitus*. London: Academic Press; 1992. p. 283-293.
- Pijl H. Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: expression of a thrifty genotype underlying the metabolic syndrome? *Eur J Pharmacol*. 2003;480:125-31.
- Lyssenko V, Groop L. Genetic susceptibility to the metabolic syndrome. In: Rios MS *et al.*, editors. *The metabolic syndrome at the beginning of the XXI century: a genetic and molecular approach*. Madrid: Elsevier España; 2005. chapter 8, p. 134-42.
- Jarskog LF, Perkins DO, Lieberman JA. The course and outcome of schizophrenia. In: Lieberman JA, editor. *Reintegration of the schizophrenic patient*. Science Press. 1998;1-11.
- Kelly J, Murray RM. What risk factors tell us about the causes of schizophrenia and related psychoses. *Curr Psychiatry Rep*. 2000;2:378-85.
- Lencz T, Malhotra AK. Targeting the schizophrenia genome: a fast track strategy from GWAS to clinic. *Mol Psychiatry*. 2015 Jul;20(7):820-6.
- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N England J Med*. 1998;338:171-9.
- Chrousos GP, Charmandari E, Kino T. Glucocorticoid action networks: an introduction to systems biology. *J Clin Endo Metab*. 2004;89(2):563-4.
- Thakore JH *et al.* Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Intern J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:137-41.
- Newcomer JW *et al.* Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gene Psychiatry*. 2002;59: 337-45.
- Kane JM. Management strategies for the treatment of schizophrenia. *J Clinical Psychiatry*. 1999;60 Suppl 12:13-7.
- Creese I *et al.* Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976;192:481-3.
- Freedman R. The choice of antipsychotic drugs for schizophrenia. *NEJM*. 2005;353(12):1286-8.
- Seeman P, Niznik HB. Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *FASEB J*. 1990;4:2737-44.
- Remington G, Chong SA. Conventional versus novel antipsychotics: changing concepts and clinical implications. *J Psychiatry Neurosci*. 1999;24:431-41.
- Stip E. Novel antipsychotics: Issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*. 2000;25:137-53.
- Taylor DM *et al.* Atypical antipsychotics and weight gain: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101:416-32.
- Wirshing DA *et al.* The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:856-65.
- Lieberman JA *et al.* Effectiveness of antipsychotics drugs in patients with chronic schizophrenia. *NEJM*. 2005;353:1209-24.
- Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for

- physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015 Jun;14(2):119-36.
26. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clinical Therapeutics*. 2004;26(12):1936-44.
  27. McQuade RD. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 18:47-56.
  28. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole and next generation of antipsychotics, part 1: "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(11):841-2.
  29. Kikuchi T *et al.* A new putative antipsychotic drug with both presynaptic and postsynaptic D2 receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274:329.
  30. Byars A *et al.* Aripiprazol, a dopamine-serotonin system stabilizer. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12 Suppl 3:S290.
  31. Glennon RA *et al.* Serotonin receptor subtypes. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. p. 419.
  32. Marder SR, Jody D, Kaplita S *et al.* Glycemic control and plasma lipids in long-term treatment with aripiprazole. Annual Meeting of the American Psychiatry Association (APA). 2003.
  33. Consenso brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Rev Bras Psiqu*. 2008;30(1):75-85.
  34. Boden R *et al.* Antipsychotics linked to gestational diabetes. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(7):715-21.
  35. Andrade S *et al.* Antipsychotic medication use among children and risk of diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2011;128:1135-41.

# Doença Arterial Obstrutiva Periférica | Avaliação e Conduta

## Introdução

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) caracteriza-se pela obstrução aterosclerótica progressiva das artérias dos membros inferiores, afetando gradualmente de forma adversa a qualidade de vida desses pacientes.

O diabetes *mellitus* (DM) dobra a possibilidade de desenvolver DAOP, e 1% de aumento na HbA1c está associado a um aumento de 26% no risco de desenvolver DAOP.<sup>1,2</sup> Pacientes com DAOP e diabetes têm 5 a 10 vezes mais chance de sofrer uma grande amputação.

O estudo PARTNERS identificou 29% de prevalência de DAOP em pacientes diabéticos acima de 50 anos.<sup>3</sup> Cerca de metade dos pacientes diabéticos com lesões nos pés tem DAOP.<sup>4</sup> Entretanto, a prevalência real dessa associação é difícil de ser avaliada. Essa dificuldade se deve à ausência de sintomas, mascarados pela neuropatia periférica em boa parte dos pacientes, e aos diferentes indicadores utilizados nas pesquisas epidemiológicas (A).<sup>5</sup>

## Doença arterial obstrutiva periférica no paciente com diabetes

O processo aterosclerótico que atinge o paciente diabético é semelhante ao do indivíduo não diabético, porém mais acelerado e podendo progredir para estágios mais graves da doença. Várias alterações no metabolismo do diabético aumentam o risco de aterogênese. A elevação da atividade pró-aterogênica nas células musculares lisas da parede vascular e da agregação plaquetária e o aumento de fatores pró-coagulantes, da viscosidade sanguínea e da produção de fibrinogênio são alguns desses mecanismos. Essas anormalidades vasculares podem ser evidentes antes mesmo do diagnóstico de diabetes e ainda aumentar com a duração da doença e com a piora do controle glicêmico. Todas essas alterações têm uma ação deletéria sobre a parede do vaso e sua reologia, ativando o processo aterosclerótico, desestabilizando a placa de ateroma e precipitando eventos clínicos.

As artérias de diabéticos apresentam mais calcificação de parede e maior número de células inflamatórias (B).<sup>6</sup> As obstruções arteriais apresentam com mais frequência uma distribuição infrapatelar, acometendo vasos da perna com lesões ateroscleróticas mais difusas e extensas (B).<sup>7</sup> Esses fatos,

associados a outras diferenças na fisiopatologia das lesões do pé diabético, implicam pior prognóstico desses pacientes, com maiores taxas de morbidade e mortalidade associadas à DAOP.

## Avaliação do paciente com diabetes e doença arterial obstrutiva periférica

### Apresentação clínica

A DAOP é um importante marcador da aterosclerose sistêmica e do risco de complicações cardiovasculares e cerebrovasculares, como o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC), em especial nos pacientes diabéticos. A aterosclerose é a maior causa de morte e invalidez em diabéticos, especialmente do tipo 2 (B).<sup>8</sup> Em fases precoces a DAOP costuma ser assintomática, embora cerca de 1/3 dos pacientes desenvolva claudicação intermitente (CI), o sintoma mais comum da DAOP. Em estágios avançados, o quadro clínico mais evidente pode ser dor em repouso ou uma ferida que não cicatriza.

Anamnese e exame físico, em geral, são suficientes para o diagnóstico de DAOP. A CI se caracteriza por dor habitualmente nas panturrilhas, desencadeada pela deambulação, que alivia após poucos minutos de repouso e que recorre ao se percorrer novamente a mesma distância. A ausência ou redução dos pulsos arteriais periféricos, no contexto de fatores de risco para doença aterosclerótica e na presença de CI, é suficiente para fazer o diagnóstico de DAOP (C).<sup>7</sup>

Entretanto, a associação de DAOP e diabetes *mellitus* pode traduzir-se em um quadro clínico atípico. Muitos diabéticos que se apresentam com isquemia crítica dos membros não relatam história prévia de CI, e a única queixa é o aparecimento de ulcerações, feridas infectadas e gangrenas nos pés, desencadeadas por trauma local ou infecções fúngicas interdigitais. A macroangiopatia da DAOP é apenas um dos fatores envolvidos na síndrome do pé diabético, e, curiosamente, a isquemia é o fator determinante da lesão trófica podálica em menos de 10% dessas urgências (C).<sup>7</sup>

Infelizmente, a avaliação criteriosa do pé diabético infectado é negligenciada com frequência nos hospitais de emergência, retardando o tratamento adequado e reduzindo as chances de salvamento do membro desses pacientes. A intervenção

precoce sobre pequenas lesões infectadas de origem neuropática por meio de medidas relativamente simples, como debridamento cirúrgico, antibioticoterapia e suporte clínico adequado, é suficiente para a resolução dessas lesões e para evitar amputações maiores.

Um paciente capaz de caminhar sem queixas e que tenha pelo menos um dos pulsos podais facilmente palpáveis torna improvável a doença isquêmica clinicamente significativa e permite, portanto, uma intervenção mais simples e imediata, em geral no próprio local do atendimento inicial. Ao contrário, lesões predominantemente isquêmicas necessitam abordagens mais complexas, nem sempre disponíveis em hospitais gerais de pronto-atendimento, devendo ser encaminhadas para centros de referência em cirurgia vascular para revascularização do membro. Apenas um esforço mantido e coordenado é capaz de reduzir as amputações de diabéticos nas emergências, que, além de serem limitantes para os pacientes, têm sido associadas a maior risco de evolução para óbito.<sup>9</sup>

## Avaliação funcional

A avaliação funcional do paciente com DAOP é baseada em classificações clínicas utilizadas na prática diária para definir o grau de comprometimento do membro afetado e também a conduta a ser seguida. A mais conhecida é a Classificação de Fontaine, que define quatro níveis de comprometimento: I, assintomático; II, claudicação intermitente; III, dor em repouso; e IV, lesão trófica.

A Classificação de Fontaine traduz a história natural da DAOP desde suas fases iniciais até a isquemia crítica. Com essa classificação, é possível definir a conduta (cirúrgica ou clínica) no tratamento da DAOP. Os estágios I e II são considerados para tratamento clínico, e os estágios III e IV representam isquemia crítica e devem ser tratados, de preferência, com intervenção cirúrgica (Quadro 1).

Em pacientes diabéticos com DAOP, essa avaliação pode estar prejudicada pela ausência de sintomas devido à neuropatia periférica, mascarando estágios avançados da DAOP. Da mesma forma, a presença de infecção pode agravar lesões tróficas, de início pequenas, em pacientes com isquemia moderada do membro e que não seriam candidatos à revascularização do membro se não houvesse o comprometimento infeccioso associado (C).<sup>10</sup>

**Quadro 1** Classificação de Fontaine | Recomendações de tratamento.

Classificação de Fontaine	Conduta
I – Assintomático	Tratamento clínico: controle dos fatores de risco
II – Claudicação	Tratamento clínico: exercícios sob supervisão e farmacoterapia. A cirurgia pode ser considerada em caso de falha do tratamento clínico e/ou lesões arteriais focais. Indicada, eventualmente, também em casos de claudicação incapacitante
III – Dor em repouso	Isquemia crítica (risco de perda iminente do membro), intervenção mandatória e imediata
IV – Lesão trófica	

## Medidas de pressão segmentar

O índice tornozelo-braço (ITB) é um teste não invasivo, reprodutível e razoavelmente acurado para a identificação e determinação da gravidade da DAOP.<sup>11</sup> O ITB é a razão entre a pressão sistólica do tornozelo (numerador) e a pressão sistólica braquial (denominador). Por meio de um Doppler portátil e um manguito de pressão, é possível realizar o teste ambulatorialmente ou à beira do leito. São considerados normais valores entre 0,9 e 1,3. O ITB deve ser feito em qualquer paciente com sintomas de DAOP. Quanto menor o ITB, mais significativa é a obstrução arterial. Um índice menor que 0,5 é fortemente sugestivo de sintomas. O exercício aumenta a sensibilidade do teste, e a medida do ITB pós-exercício ajuda no diagnóstico diferencial entre outros tipos de dores nas pernas.<sup>12</sup>

O ITB tem valor limitado em artérias calcificadas, que se tornam incompressíveis e determinam índices falsamente elevados (> 1,4). Esse é um problema comum em pacientes diabéticos que apresentam medoesclerose de Monckeberg. Ainda assim, um ITB maior que 1,3 é preditivo para o risco de eventos cardiovasculares e, nesse caso, outros testes não invasivos devem ser considerados para definir o diagnóstico de DAOP (B).<sup>13</sup> O consenso da American Diabetes Association (ADA) recomenda que o ITB seja realizado em todos os indivíduos diabéticos com mais de 50 anos (Quadro 2).

Uma alternativa à calcificação arterial é a medida da pressão sistólica do hálux (PSH). As artérias digitais costumam ser poupadas pela calcificação de Monckeberg, que acomete a camada média das artérias de maior calibre.<sup>14</sup> Pressões menores que 30 mmHg estão associadas à progressão da DAOP para gangrena, ulceração e necessidade de amputação (A).<sup>15</sup>

A pressão parcial transcutânea de oxigênio (TcPO<sub>2</sub>) é outro método não invasivo de avaliação da perfusão periférica em DAOP, que pode substituir o ITB no caso de artérias calcificadas, embora não seja utilizado com frequência na prática clínica. Valores menores que 30 mmHg estão associados à dificuldade de cicatrização de lesões e amputações (D).<sup>16</sup>

Outros métodos diagnósticos não invasivos incluem o índice digital-braço (IDB), que é a relação da pressão sistólica do hálux com a da artéria braquial: o ponto de corte  $\geq 0,75$  tem menor limitação referente à calcificação da média para descartar doença arterial periférica (DAP) associada à polineuropatia diabética (PND), assim como o registro trifásico de onda de pulso podal descarta DAP; e a oximetria de pulso, que surge como uma ferramenta de fácil aplicação e superior ao ITB, porém ainda requer consolidação para recomendação formal.

**Quadro 2** Índice tornozelo-braço (ITB) | Recomendações para realização do teste.

Recomendação para a realização do ITB	Grau de recomendação
Qualquer paciente diabético com sintomas sugestivos	<b>B</b>
Qualquer paciente entre 50 e 69 anos com diabetes ou outro fator de risco cardiovascular	<b>B</b>
Qualquer paciente > 70 anos	<b>B</b>
Qualquer paciente diabético > 50 anos	<b>C</b>



O International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) não recomenda um único teste para a detecção de DAOP em pessoas com DM, apontando para a necessidade de padronização da investigação.<sup>17</sup>

## Estudos de imagem

Embora a arteriografia convencional ou por subtração digital ainda seja considerada o padrão-ouro dos estudos de imagem vascular, o método vem sendo substituído por outras modalidades de imagem pré-operatória em razão do caráter ambulatorial e menos invasivo de outros métodos, como o eco-Doppler, a ângio-TC e a ângio-RM. A arteriografia acarreta riscos inerentes à punção arterial e ao uso de cateteres angiográficos, além da possibilidade de alergia ou nefrotoxicidade pelo contraste iodado; por conta disso, foi praticamente abandonado como exame exclusivamente diagnóstico. Com o advento da cirurgia endovascular, a angiografia tornou-se um exame perioperatório realizado no momento do procedimento terapêutico.

Eco-Doppler (ou *duplex-scan*) é um método não invasivo que fornece informações anatômicas e hemodinâmicas do vaso estudado. Por meio da ecografia vascular, é possível avaliar velocidades de fluxo, identificar e graduar estenoses, além de medir a espessura da parede arterial e analisar a morfologia da placa de ateroma. É um exame relativamente barato e pode ser repetido inúmeras vezes. A sensibilidade em detectar estenoses maiores do que 50% varia entre 89% para as artérias ilíacas a 69% para as artérias poplíteas. Vasos infrapatelares são mais difíceis de visualizar, embora a sensibilidade para identificação de oclusões seja de até 90% para os vasos tibiais e de 80% para a artéria fibular.<sup>18</sup> É muito utilizado no acompanhamento pós-operatório de diversos tipos de revascularização.<sup>19</sup> Sua principal desvantagem é o fato de ser operador-dependente. A presença de grandes placas calcificadas também pode prejudicar a acurácia do exame.

A angiotomografia (ângio-TC) está se tornando rapidamente o novo padrão de imagem vascular com a introdução de equipamentos com multidetectores de até 128 canais. Apresenta sensibilidade e especificidade de 92 a 95% e 93 a 96%, respectivamente, para estenoses maiores do que 50%.<sup>20,21</sup> Tem como principais vantagens sobre outros métodos de imagem ser um exame rápido, pouco invasivo e capaz de avaliar a parede arterial e analisar as características da placa aterosclerótica, calcificação, ulceração e trombo. As principais desvantagens são a necessidade de uso de radiação ionizante e de contrastes iodados potencialmente nefrotóxicos. A presença de grandes calcificações e implantes metálicos pode limitar a qualidade das imagens adquiridas.

A angiressonância magnética (ângio-RM) também é outro exame de imagem pouco invasivo que vem sendo usado cada vez mais. O contraste utilizado, o gadolínio, é menos nefrotóxico do que o iodo, embora não seja recomendado para pacientes com fração de filtração glomerular menor do que 30 mL/min.

## Conduta na doença arterial obstrutiva periférica em pacientes com diabetes

A DAOP, tanto em pacientes diabéticos quanto em não diabéticos, é um poderoso marcador do processo aterosclerótico sistêmico. Menos de 5% dos portadores de claudicação serão

submetidos à amputação do membro ou à cirurgia de revascularização ao final de 5 anos. No entanto, 1/3 dessa mesma população apresentará acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio. Estudos epidemiológicos prévios demonstraram pior sobrevida de pacientes com DAOP quando comparados com a população geral. Pacientes diabéticos com DAOP apresentam mortalidade ainda mais alta e mais precoce do que os não diabéticos.

Além da modificação do perfil cardiovascular desses pacientes, é necessário intervir nos sintomas isquêmicos dos membros. Apenas uma avaliação individualizada de cada paciente é capaz de identificar o grau de comprometimento vascular e definir a melhor abordagem terapêutica. A intervenção cirúrgica está restrita a situações de perda iminente do membro por isquemia crítica ou, excepcionalmente, em pacientes com claudicação incapacitante. Portanto, a conduta na DAOP é baseada em dois pilares: o controle dos fatores de risco e o tratamento dos sintomas isquêmicos periféricos.

## Controle dos fatores de risco

DAOP e diabetes estão associados a um aumento significativo do risco de eventos cardiovasculares. A modificação agressiva desses fatores está associada a maior sobrevida desses indivíduos. Menos da metade dos indivíduos diabéticos portadores de DAOP oferece atenção adequada a esse aspecto da doença aterosclerótica, embora provavelmente essa seja a opção mais fácil e mais efetiva para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico da doença. Além dos fatores de risco cardiovasculares, o próprio pé diabético deve ser considerado um fator de risco. Esse “pé de risco” neuropático e isquêmico é mais suscetível ao aparecimento de lesões e infecções através de portas de entrada, que podem colocar em perigo a viabilidade de todo o membro (Quadro 3).

Deve-se levar em consideração os seguintes aspectos:

- Tabagismo: é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento e progressão da DAOP. A quantidade e a duração do tabagismo se correlacionam diretamente com a progressão da DAOP (A).<sup>22</sup> A interrupção desse hábito aumenta a sobrevida de pacientes com DAOP (A).<sup>23</sup>

Quadro 3 Fatores de risco e alvo de tratamento em DAOP.

Fator de risco	Alvo do tratamento	Grau de recomendação
Dislipidemia	DAOP sintomática LDL < 100 mg/dL	<b>A</b>
	DAOP + história de AEO em outros territórios LDL < 70 mg/dL	<b>B</b>
Hipertensão	Níveis pressóricos < 130/80 mmHg	<b>A</b>
	Betabloqueadores não são contraindicados	<b>A</b>
Diabetes	Hemoglobina A1c < 7,0% ou o mais próximo possível de 6%	<b>C</b>

DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; LDL: lipoproteína de baixa densidade; AEO: arteriosclerose ocliterante.

- Controle glicêmico: vários estudos têm demonstrado que o controle agressivo da glicemia é capaz de reduzir a incidência de complicações microvasculares, mas não aquelas relacionadas com a DAOP. As diretrizes da ADA recomendam hemoglobina glicada menor que 7% como meta de tratamento do diabetes, mas sugere níveis individualizados o mais próximos dos valores normais (< 6%); porém, é incerto que esse controle tenha influência sobre a evolução da DAOP.<sup>24,25</sup> De fato, nos últimos anos diversos estudos com grandes séries de casos falharam em relacionar o maior controle glicêmico à redução de eventos cardiovasculares em diabéticos.<sup>26-28</sup>
- Hipertensão: atualmente é consenso que o controle da hipertensão arterial é capaz de reduzir o risco cardiovascular. O HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Trial mostrou uma redução significativa de morte, IAM ou AVC nesses pacientes. O UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demonstrou a redução de eventos cardiovasculares em indivíduos submetidos a diminuição de 10 mmHg em média da pressão sistólica, embora não pareça haver efeito sobre o risco de amputação. Embora o efeito do controle pressórico intensivo em pacientes com diabetes e DAOP ainda não esteja definido, pois não existem estudos prospectivos com esse propósito específico, recomenda-se o controle pressórico agressivo (< 130/80 mmHg) em pacientes diabéticos e DAOP como forma de reduzir o risco cardiovascular (A)<sup>24,29,30</sup>
- Dislipidemia: embora não haja estatísticas específicas de pacientes diabéticos com DAOP, vários estudos têm demonstrado que a terapia antilipídica reduz de forma significativa o número de eventos cardiovasculares em pacientes sabidamente portadores de doença coronariana. O Scandinavian Simvastatin Survival Study observou que a redução dos níveis de colesterol é capaz de reduzir o risco de claudicação intermitente.<sup>31</sup> O CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), realizado com pacientes DM2, mostrou uma redução significativa de eventos cardiovasculares independente dos níveis basais de LDL.<sup>32</sup> Baseada nesses achados, a ADA passou a recomendar um alvo para LDL < 70 mg/dl nesse grupo de alto risco (B)<sup>33,34</sup>
- Antiagregação plaquetária: uma metanálise com 145 séries controladas de terapia antiagregante (a maioria com uso de ácido acetilsalicílico) mostrou redução de 27% no número de IAM, AVC e mortes vasculares (A).<sup>35</sup> Outro estudo, com quase 20 mil pacientes, o Clopidogrel versus Aspirin in Patients At Risk of Ischemic Events (CAPRIE), mostrou uma redução de 8,7% para a ocorrência de IAM, AVC ou morte vascular. Em um subgrupo de 6 mil pacientes com DAOP, sendo 1/3 de indivíduos diabéticos, a redução do risco foi ainda maior com o clopidogrel: 24%, quando comparados com o ácido acetilsalicílico (B).<sup>36</sup> Com base nesses resultados, o clopidogrel foi aprovado pela Food and Drug Administration para a redução de eventos vasculares em todos os pacientes com DAOP
- Cuidados com o pé diabético: o cuidado adequado do pé é fundamental na redução do risco de complicações e perda do membro. A neuropatia influencia fortemente a apresentação clínica e a evolução das lesões no pé diabético, já que a dor causada pela isquemia crônica pode ser mascarada pelas

alterações neuropáticas nos pés (C).<sup>16</sup> O pé neuroisquêmico é mais suscetível a ulcerações traumáticas, infecção e gangrena. Por conta desses fatores, diabéticos com DAOP e neuropatia são mais propensos a lesões avançadas, quando comparados aos não diabéticos. Além da neuropatia, a distribuição mais distal da DAOP (preferencialmente artérias infrapatelares) favorece a evolução silenciosa do quadro isquêmico crônico, que costuma ser subestimado até que lesões avançadas aconteçam (B).<sup>6</sup> A utilização criteriosa e multidisciplinar de práticas como a utilização de palmilhas e órteses especiais, calçados confortáveis e personalizados, curativos apropriados, repouso, antibioticoterapia e desbridamentos, associadas ou não à revascularização, tem impacto significativo na evolução das feridas e não deve ser negligenciada como terapêutica dessas lesões multifatoriais. A educação continuada de todos profissionais de saúde envolvidos, pacientes e familiares e a implementação de programas governamentais de prevenção do pé diabético são fundamentais na redução dos riscos de amputação do diabético (B).<sup>37,38</sup>

## Tratamento conservador da doença arterial obstrutiva periférica

O sintoma mais frequente da DAOP é a claudicação intermitente. Dificilmente, pacientes claudicantes evoluem para isquemia crítica do membro. Apesar da evolução benigna, a CI impõe uma restrição real ao estilo de vida, com a limitação da velocidade e da distância de marcha, atrofia e disfunção progressiva dos membros inferiores. O tratamento da CI se apoia na prática de exercícios e na farmacoterapia específica. Em estágios mais avançados da DAOP, a isquemia crítica coloca em risco a viabilidade do membro afetado. Nesses casos, o tratamento visa restabelecer de imediato a perfusão distal, com o objetivo de controlar a dor isquêmica em repouso, cicatrizar as lesões tróficas e manter o membro funcional.

### Exercícios de reabilitação

A prática de exercícios regulares é a principal medida terapêutica para a CI. Já está bem estabelecido que esses programas de reabilitação devem incluir caminhadas diárias, com intervalos de repouso e distâncias progressivamente crescentes (A).<sup>39</sup> Mais importante: devem ser realizados sob supervisão e ter uma duração mínima de 3 meses antes de se obterem resultados significativos. A aderência ao tratamento físico tem como vantagem adicional estimular outras mudanças no estilo de vida e melhorar o perfil do risco cardiovascular do paciente (A).<sup>40</sup>

### Terapia medicamentosa da claudicação intermitente

Dois fármacos foram aprovados pela FDA para o tratamento da CI: pentoxifilina e cilostazol. Apesar de alguns trabalhos iniciais terem demonstrado incremento da distância de marcha de claudicantes, outros mais recentes afirmam que a pentoxifilina não é mais efetiva que o placebo (A).<sup>41</sup> Uma metanálise de seis estudos prospectivos e randomizados indicou benefício do uso de cilostazol sobre placebo para exercícios em esteira e em algumas medidas de qualidade de vida de claudicantes.<sup>42</sup> No entanto, o efeito dessas substâncias sobre a distância de marcha é modesto

e sua custo-efetividade é discutida. Em pacientes diabéticos com CI, o cilostazol não mostrou diferenças significativas nos efeitos, quando comparados a indivíduos não diabéticos (A).<sup>43</sup> O cilostazol é contraindicado para pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva, disfunção hepática ou renal graves.

## Tratamento cirúrgico da doença arterial obstrutiva periférica

### Indicação cirúrgica

A presença de lesão trófica ou dor em repouso caracteriza a isquemia crítica e o risco de perda iminente do membro. Nessa situação, a revascularização está indicada em caráter de urgência para salvamento do membro isquêmico e a intervenção, seja ela por cirurgia aberta (convencional) ou por via endovascular, não deve ser postergada.

A claudicação incapacitante é caracterizada pela forte interferência no estilo de vida de alguns pacientes, limitando atividades laborativas ou, em especial, as relacionadas com o lazer. Nesses casos, a revascularização do membro deve ser considerada quando ocorre falha no manejo clínico, geralmente após um período mínimo de 3 a 6 meses de tratamento. Por outro lado, em pacientes que apresentem obstruções focais localizadas em segmentos arteriais proximais, em que se antecipa baixo risco e bons resultados a longo prazo, a cirurgia pode ser considerada sem a necessidade do tratamento clínico inicial. Portanto, a presença de claudicação incapacitante é uma indicação relativa de revascularização do membro com DAOP, requerendo bom senso e esclarecimento do paciente e de seus familiares quanto aos riscos inerentes ao procedimento indicado e a seus resultados ao longo do tempo.

### Revascularização do membro

A revascularização por meio da cirurgia de *bypass* oferece excelentes resultados no tratamento da DAOP com isquemia crítica e não há diferenças nas taxas de funcionamento do enxerto entre diabéticos e não diabéticos (A).<sup>7</sup> O *bypass*, ou ponte com veia safena, tem sido o procedimento de escolha para pacientes com diabetes e doença arterial infrapatelar, pois é um método previsível e durável de revascularização do membro (B).<sup>44</sup> Uma revisão de 20 anos sobre estudos de revascularização de extremidades reafirma a posição de que o *bypass* com veia safena apresenta os resultados mais duráveis.<sup>44</sup> Mais de 80% das pontes femoropoplíteas estão funcionantes após 5 anos de cirurgia e cerca de 63% estão patentes após 10 anos do procedimento (A).<sup>42</sup> Quando não há veia safena disponível, a opção é usar enxertos sintéticos, como o Dacron<sup>®</sup> ou o PTFE; no entanto, essas próteses têm desempenho inferior ao enxerto autólogo de safena, com taxas de perviabilidade de 62 e 24% aos 5 e 10 anos, respectivamente.<sup>44</sup>

Por outro lado, os procedimentos endovasculares são realizados com frequência cada vez maior e atualmente representam a primeira escolha no tratamento de obstruções em diversos centros. Sua principal vantagem sobre a cirurgia convencional é a baixa morbidade cirúrgica (A).<sup>45,46</sup> As cirurgias endovasculares são procedimentos minimamente invasivos, realizados tipicamente sob anestesia local, por meio de uma punção direta na região inguinal com pouca repercussão per e pós-operatória.

O sucesso da técnica endovascular está mudando rapidamente o conceito de revascularização, cujo alvo principal tornou-se a cicatrização das lesões tróficas. Embora o sucesso técnico imediato seja alto, o funcionamento a longo prazo com a angioplastia ainda é baixo, em especial no território infrainguinal e nas artérias infrapatelares de pacientes diabéticos. O curioso é que, embora as reestenoses sejam frequentes, o impacto sobre a viabilidade do membro parece pequeno. O provável é que isso ocorra porque as artérias tratadas permanecem abertas tempo suficiente para permitir a cicatrização das lesões tróficas do pé isquêmico temporariamente revascularizado (C).<sup>7</sup>

Ainda é difícil comparar a cirurgia convencional e a técnica endovascular em pacientes diabéticos com doença infrapatelar. O principal estudo prospectivo e randomizado com essa proposta, o BASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg) Trial, que contava com 42% de pacientes diabéticos, não mostrou diferenças significativas na sobrevida livre de amputação, na mortalidade ou na qualidade de vida entre os dois grupos cirúrgicos.

Os dois tipos de procedimentos não são excludentes entre si e podem de fato ser associados para atingir melhores resultados na revascularização do membro afetado. A escolha entre as duas técnicas é uma decisão complexa, que deve ser baseada caso a caso, levando-se em conta o benefício esperado e o risco associado a cada procedimento.

Vários fatores podem impossibilitar a revascularização do membro: falta de condições clínicas do paciente por sepse e/ou outras comorbidades, membro disfuncional por anquiloses ou destruição avançada do pé pela gangrena, ausência de veia adequada para o procedimento e doença arterial difusa sem possibilidade de revascularização. Essas são algumas situações em que a revascularização não é possível. Nesses casos, a amputação do membro pode ser a única opção de intervenção, em especial quando se antevê uma evolução arrastada de curativos e antibioticoterapia prolongada com poucas chances de cicatrização e de melhora efetiva da qualidade de vida desses pacientes (C).<sup>5</sup>

#### Quadro 4 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A aterosclerose é a maior causa de morte e invalidez em diabéticos, especialmente do tipo 2	<b>B</b>
As artérias de diabéticos apresentam mais calcificação de parede e maior número de células inflamatórias. As obstruções arteriais apresentam com mais frequência uma distribuição infrapatelar, acometendo vasos da perna com lesões ateroscleróticas mais difusas e extensas	<b>B</b>
A interrupção do tabagismo aumenta a sobrevida de pacientes com DAOP	<b>A</b>
A prática de exercícios regulares é a principal medida terapêutica para a CI. Programas de reabilitação devem incluir caminhadas diárias, com intervalos de repouso e distâncias progressivamente crescentes	<b>A</b>

(continua)

**Quadro 4** Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Recomenda-se controle pressórico agressivo (< 130/80 mmHg) a pacientes diabéticos e com DAOP para reduzir o risco cardiovascular	<b>A</b>
Betabloqueadores não são contraindicados no controle da hipertensão arterial	<b>A</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*. 1995;91(5):1472-9.
- Criqui MH, Langer RD, Fronck A *et al*. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326(6):381-6.
- Cronenwett JL, Johnson KW, Rutherford RB *et al.*, ed. Rutherford's vascular surgery. 7th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010.
- Peach G, Griffin M, Jones KG, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *BMJ*. 2012; 345:e5208.
- Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:921-9.
- Diehm N, Shang A, Silvestro A *et al*. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(1):59-63.
- Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton A J. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1433-7.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287(19):2570-81.
- Shearman C. Diabetes and vascular disease in the last ten years. *Diabet Foot J*. 2007;10(4):200-2.
- Pires H, Pozzan R, Ramalho A, Araújo AC. Amputação de coxa: evento sentinela. *Saúde em Foco*. 2000;20(10).
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA *et al*. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1(1):S1-S75.
- Kallio M, Forsblom C, Groop P-H, Groop L, Lepäntalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1241-5.
- Schaper NC, Andros G, Apelqvist J *et al*. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1: 218-24.
- Wakabayashi I, Masuda H. Relationships between vascular indexes and atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Angiology*. 59(5):567-73.
- Stuart L, Wiles P, Chadwick P, Smith P. Improving peripheral arterial assessment of people with diabetes. *The Diabetic Foot Journal*. 2004 [cited 2015 July 13];7(4):183-6. Available from: <http://www.diabeticfootjournal.co.uk/journal-content/view/improving-peripheral-arterial-assessment-of-people-with-diabetes/>.
- Palumbo PJ, Melton III LJ. Peripheral vascular disease and diabetes. *Diabetes Am*. 1995:401-8.
- Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitrudge R, Mills JL *et al*. IWGDF Guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. Forthcoming 2015.
- Moneta GL, Yeager RA, Lee RW, Porter JM. Noninvasive localization of arterial occlusive disease: a comparison of segmental Doppler pressures and arterial duplex mapping. *J Vasc Surg*. 1993;17(3):578-82.
- Bandyk DF. Surveillance after lower extremity arterial bypass. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2007;19(4):376-383; discussion 384-85.
- Heijnenbroek-Kal MH, Kock MCJM, Hunink MGM. Lower extremity arterial disease: multidetector CT angiography meta-analysis. *Radiology*. 2007;245(2):433-9.
- Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(4):415-24.
- Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290(1):86-97.
- Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol*. 1993;3(4):417-24.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-S80.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
- Abraira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):150-6.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP *et al*. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24): 2545-59.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
- Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol*. 1995;76(9):64C-68C.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN *et al*. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9435):685-96.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al*. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6): 1206-52.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD *et al*. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the

- American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1512-24.
35. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes and impact of peripheral arterial disease in people. *Diabetes Care*. 2003;26(4):3333-41.
  36. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308(6921):81-106.
  37. Holstein P, Ellitsgaard N, Olsen BB, Ellitsgaard V. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes. *Diabetologia*. 2000;43(7):844-7.
  38. Papanas N, Maltezos E, Edmonds M. The diabetic foot: a plea for the elementary? *Acta Diabetol*. 2006;43(4):152-3.
  39. Rauner MS, Heidenberger K. Model-based evaluation of diabetic foot prevention strategies in Austria. 2005:253-65.
  40. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;274(12):975-80.
  41. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med*. 2002;347(24):1941-51.
  42. Regensteiner JG, Ware JE, McCarthy WJ *et al*. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):1939-46.
  43. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 1996;155(8):1053-9.
  44. Ziegler KR, Muto A, Eghbalieh SDD, Dardik A. Basic data related to surgical infrainguinal revascularization procedures: a twenty year update. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(3):413-22.
  45. Virkkunen J, Heikkinen M, Lepäntalo M, Metsänoja R, Salenius JP. Diabetes as an independent risk factor for early postoperative complications in critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2004;40: 761-7.
  46. Anderson PL, Gelijns A, Moskowitz A *et al*. Understanding trends in inpatient surgical volume: vascular interventions, 1980-2000. *J Vasc Surg*. 2004;39(6):1200-8.

# Manifestações Reumatológicas

## Introdução

Inúmeras associações entre o diabetes *mellitus* (DM) e as doenças musculoesqueléticas já foram descritas. Algumas dessas associações são indiretas, com fatores relacionados tanto ao DM como à doença reumática; por exemplo, a obesidade e a dislipidemia, que também se vinculam à gota e à osteoartrite. Outras doenças reumáticas são secundárias a complicações neurológicas e vasculares do DM, como a artropatia de Charcot e as osteólises. Muitas surgem por motivos ainda pouco claros, às vezes precedendo o aparecimento do DM, como a contratura de Dupuytren, ou ocorrendo também com mais frequência em familiares não diabéticos, como a espôndilo-hiperostose difusa idiopática (EHDI). Outras ainda podem ser consideradas como complicações do diabetes, compartilhando com a microangiopatia diabética a sua fisiopatologia, relacionada à glicação de colágeno. No Quadro 1 constam as associações mais importantes entre o DM e as doenças reumatológicas, que serão comentadas a seguir.<sup>1-3</sup>

**Quadro 1** Associações mais importantes entre o DM e as patologias reumatológicas.

Manifestações (sinônimas)
Quiroartropatia diabética (síndrome das mãos rígidas ou da mobilidade articular limitada)
Contratura de Dupuytren
Dedo em gatilho
Síndrome do túnel do carpo
Síndrome da dor complexa regional tipo I (algoneurodistrofia, algodistrofia, distrofia neurológica simpática reflexa, atrofia de Sudeck)
Ombro congelado (capsulite adesiva [CA] do ombro)
Espôndilo-hiperostose difusa idiopática (EHDI), doença de Forestier, hiperostose anquilosante
Piomiosite
Artrite séptica
Amiotrofia
Infarto muscular diabético
Artropatia de Charcot (neuroartropatia)
Osteólise (osteodistrofias reabsortiva e diabética)

## Quiroartropatia diabética

A quiroartropatia diabética, também chamada de síndrome da mobilidade articular limitada, caracteriza-se pela deformidade em flexão dos dedos das mãos, com espessamento da pele, do tecido conjuntivo periarticular e da fásia palmar, resultando em limitação da extensão das articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas. Em casos mais graves, acomete também outras articulações. Quando a pele se mostra brilhante, espessada e enrijecida, caracteriza-se a esclerodactilia diabética ou lesão escleroderma-símile, que, às vezes, antecede a limitação da mobilidade articular (LMA).<sup>4</sup>

O termo artropatia não é adequado porque o processo fisiopatológico envolve estruturas periarticulares, e não a articulação *per se*.<sup>1</sup>

Embora possa ocorrer precocemente no curso da doença (D), é mais comum em portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) com controle inadequado e longa evolução.<sup>5</sup> Segundo alguns autores, seu aparecimento deve ser visto como um sinal de alarme, apontando para maior risco de desenvolvimento de microangiopatia e microalbuminúria.<sup>6</sup>

Tem como causa a glicação de colágeno, que altera suas características funcionais e estruturais. Craig *et al.* encontraram relação entre a espessura da fásia plantar, interpretada como uma medida de glicação tecidual, e o desenvolvimento de complicações microvasculares em adolescentes com DM1.<sup>7</sup> A incidência da quiroartropatia no DM1 já foi maior e diminuiu nos últimos 20 a 30 anos, provavelmente como consequência da intensificação do controle glicêmico que ocorreu nessas décadas (B, D).<sup>8-11</sup> O estudo DCCT/EDIC mostrou que alterações musculoesqueléticas são mais comuns que a retinopatia ou nefropatia em portadores de DM1 de longa evolução, presentes em 60% deles, sendo que a limitação da mobilidade articular ocorreu em 22% dos casos.<sup>11</sup> A quiroartropatia, em geral, é indolor, mas as contraturas dificultam a execução de movimentos finos das mãos. Duas manobras propedêuticas de fácil execução permitem avaliar a sua gravidade, deixando evidente o grau de limitação de extensão dos dedos das mãos: o sinal da prece, em que o paciente tenta juntar as palmas das mãos com os dedos estendidos, e o teste da tampa da mesa, no qual o paciente tenta estender a mão espalmada contra o tampo de uma mesa. Juntamente com a quiroartropatia, as outras alterações das mãos discutidas a seguir possibilitam introduzir um conceito genérico de “mão diabética”.<sup>12-14</sup>

A LMA pode acometer também outras articulações, como punho, cotovelo, quadril e coluna. Idosos com diabetes podem

ter, além de redução do movimento do tornozelo, quadril e ombro, anormalidades de tendões observadas por métodos ultrassonográficos.<sup>15</sup> O acometimento da articulação atlanto-occipital é considerado um importante limitante da capacidade de intubação traqueal no momento de anestesia, sendo o sinal da prece um preditor de dificuldade para a intubação.<sup>16</sup>

Também muito importante é a contribuição da LMA nas alterações de biomecânica dos pés e distúrbios da marcha em portadores de diabetes, colocando pacientes em risco de ulceração.<sup>17,18</sup>

## Contratura de Dupuytren

Caracteriza-se pela proliferação da fásia palmar, com sua aderência à pele e aos tendões flexores, sobretudo do quarto e quinto quirodáctilos; em diabéticos, atinge especialmente o terceiro e o quarto. Sua prevalência aumenta com a idade e, em diabéticos, é 50% maior que na população geral. O diagnóstico é clínico, baseado no espessamento das palmas, na rigidez não dolorosa dos dedos e no enrugamento palmar. Formam-se nódulos, que acompanham o trajeto dos tendões flexores e evoluem com deformidade na flexão do dedo cujo tendão flexor foi acometido. O tratamento consiste em aperfeiçoar o controle glicêmico, realizar fisioterapia e exercícios de extensão. Indica-se tratamento cirúrgico quando a incapacidade funcional é importante e tem bons resultados iniciais, mas elevada taxa de recorrência (D).<sup>3</sup>

Recentemente, um tratamento alternativo à cirurgia está sendo realizado. Trata-se da injeção de colagenase de *Clostridium histolyticum* na fásia palmar espessada, o que melhora a contratura e o movimento, embora possam surgir alguns efeitos adversos.<sup>1,19,20</sup>

## Tenossinovite do flexor ou dedo em gatilho

A tenossinovite estenosante do flexor de um dedo resulta do aprisionamento do tendão dentro de uma polia, prejudicando sua extensão ativa. A extensão do dedo ocorre de maneira abrupta (gatilho), ao se fazer o movimento passivamente, com o auxílio do polegar contralateral.

Os pacientes referem desconforto palmar durante os movimentos dos dedos envolvidos, com estalo doloroso de instalação gradual ou aguda ao flexionarem ou estenderem os dedos, que podem estar em posição fixa, geralmente em flexão (D).<sup>21</sup>

Com frequência, a infiltração com corticosteroide junto à bainha do tendão sintomático é curativa.<sup>3</sup> Indicam-se administração de anti-inflamatórios não hormonais e uso de órteses em pacientes que recusam infiltração (D).<sup>21</sup> A cirurgia para liberação do tendão pode ser necessária em casos refratários. Em pessoas com diabetes, a injeção de corticoides é menos efetiva que em não diabéticos, e o efeito sistêmico do corticoide de ação prolongada injetado pode piorar o controle glicêmico.<sup>22,23</sup>

## Síndrome do túnel do carpo

A compressão do nervo mediano junto à face volar do punho provoca distúrbios sensoriais na face flexora do primeiro, segundo e terceiro quirodáctilos (território de inervação do mediano). É a neuropatia compressiva mais comum, ocorrendo em até 30% dos portadores de DM e neuropatia.<sup>21</sup>

Plastino *et al.* observaram em portadores de síndrome do túnel do carpo (STC) idiopática anormalidades do metabolismo glicêmico extremamente comuns, determinando resistência à ação da insulina em 80% dos pacientes. Além disso, 45% tinham intolerância à glicose e 14% haviam sido diagnosticados como diabéticos recentemente. Esses dados sugerem que se deva excluir essas anormalidades em pessoas com STC idiopática.<sup>24</sup>

Parestesia no território do nervo mediano costuma ocorrer ao se aplicarem as duas principais manobras propedêuticas que sugerem essa síndrome: os testes de Phalen (flexão palmar dos punhos em 90° durante 1 min) e de Tinel (percussão do túnel do carpo). A sensibilidade desses testes é bastante baixa, e a avaliação por testes quantitativos de sensibilidade acrescenta muito pouco ao diagnóstico. Não se deve avaliar a velocidade de condução nervosa rotineiramente, mas sim nos casos de pessoas com quadro clínico mais grave e que não respondem ao tratamento conservador ou que têm disfunção motora, sendo então usada para o diagnóstico e localização da compressão (D).<sup>25</sup>

Seu quadro clínico é variável, mas, em geral, o sintoma principal compreende dor ou parestesias do polegar até a metade do quarto dedo, intensas à noite. Em casos mais avançados, pode haver comprometimento motor, com hipotrofia muscular da região tenar, diminuição da força e dificuldade para execução de movimentos finos de preensão.<sup>26</sup>

O tratamento compreende analgesia, órteses para imobilização e aplicações locais de corticosteroides, em casos mais leves. O uso de corticoides orais por curto período de tempo é eficaz, mas estudos adequados sobre sua utilização em portadores de diabetes ainda não foram realizados. A cirurgia para a descompressão, em casos refratários, é mais eficaz para diminuir os sintomas (A).<sup>3,27,28</sup>

## Síndrome da dor complexa regional do tipo 1

Caracteriza-se por dor intensa, limitação e alterações autonômicas, com edema, hiperemia e sudorese, em geral acometendo uma das mãos. Ocorre normalmente após lesão nervosa, trauma, cirurgia ou imobilização. A dor tem padrão neuropático, com sensação de queimação, hiperalgesia, alodinia e disestesias. Além da dor, costumam ocorrer alterações vasomotoras e autonômicas no membro acometido, com alteração de temperatura e coloração, além de edema, hiper-hidrose e aumento da pilificação, podendo haver também diminuição da função do membro. Também é conhecida como distrofia simpática reflexa ou algoneurodistrofia.

Acredita-se que o DM, o hipertireoidismo, o hiperparatireoidismo e a dislipidemia do tipo IV possam predispor ao seu aparecimento. É, com frequência, subdiagnosticada. Seu diagnóstico precoce é importante, pois a pronta instituição do tratamento fisioterápico resulta em melhor evolução (D).<sup>12</sup> O objetivo do tratamento é restaurar a função da extremidade acometida e prevenir ou minimizar alterações tróficas do sistema musculoesquelético. Pode-se obter alívio da dor com o uso de antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, como carbamazepina, gabapentina e lamotrigina. Em casos refratários, pode-se tentar o uso de corticosteroides e neurolepticos ou realizar bloqueio neuronal (D).<sup>29</sup> Os casos não tratados ou

refratários ao tratamento costumam evoluir com deformidade em flexão dos dedos permanente, caracterizando a chamada “mão em garra”.

## Capsulite adesiva do ombro

A capsulite adesiva (CA), também conhecida como “ombro congelado” ou bursite obliterativa, caracteriza-se por dor e limitação importante dos movimentos ativos e passivos do ombro para todos os planos. Pode ocorrer simultaneamente à síndrome da dor complexa regional do tipo I, caracterizando a síndrome ombro-mão.

Sua prevalência é três a cinco vezes maior nos portadores de DM do que na população geral, sendo, naqueles, frequentemente bilateral e em idades mais precoces. Além disso, 20 a 30% dos pacientes não diabéticos com CA apresentam intolerância à glicose.<sup>30-32</sup> No estudo DCCT/EDIC, 31% dos pacientes apresentaram esse problema.<sup>11</sup> A presença de CA associa-se à idade e à duração da doença, principalmente no DM1, o que explica a maioria das associações a outras complicações crônicas do diabetes. Não há, no entanto, clara relação com o grau de controle glicêmico. Pacientes diabéticos com CA têm níveis de colesterol e triglicerídeos mais elevados, e alguns estudos mostram associação com o infarto agudo do miocárdio.<sup>30,32,33</sup>

A alteração patológica básica é um espessamento da cápsula articular, que adere à cabeça do úmero, resultando em redução acentuada do volume da articulação glenoumeral.<sup>34</sup>

As principais queixas são dor crônica e rigidez progressiva. Ocorre perda da amplitude de movimento da articulação, levando à disfunção, à dificuldade de rotação externa e à abdução do ombro acometido. Pessoas com diabetes têm quadros, em geral, menos dolorosos, porém com maior duração e pior resposta ao tratamento.<sup>35</sup>

Durante o exame físico, deve-se testar a mobilidade do ombro por meio do teste de Apley, que consiste em três manobras: para testar a adução, pede-se ao paciente que cruze a face anterior do tórax com o braço, até tocar o ombro oposto; para testar a rotação externa e abdução, pede-se a ele que leve o braço por trás da cabeça e toque a ponta medial superior da escápula contralateral (o paciente com função normal alcança, em média, o nível de T4); para testar a rotação interna e a abdução, pede-se que o paciente leve o braço pelas costas até tocar a ponta inferior da escápula contralateral (o paciente com função normal alcança, em média, o nível de T8). Deve-se testar também a abdução e a rotação externa passivamente. O normal é rodar e abduzir, no mínimo, 90° (D).<sup>36</sup>

O diagnóstico é eminentemente clínico, reservando-se os exames de imagem para casos com dúvida diagnóstica. A radiografia simples é o exame inicial indicado para excluir outras causas em casos de dor crônica nos ombros (D).<sup>36</sup>

Na maioria dos casos, a CA evolui de maneira espontânea, com recuperação completa entre 6 e 18 meses. O tratamento pode ser necessário na fase aguda dolorosa, constituindo-se essencialmente de analgesia e exercícios específicos de alongamento (D).<sup>37</sup>

Pode-se usar anti-inflamatórios hormonais ou não hormonais, embora se deva considerar o risco do uso dessas drogas em pacientes diabéticos (A).<sup>38</sup>

Em casos de sintomas persistentes por mais de 6 a 8 semanas, pode-se efetuar injeções intra-articulares de corticosteroides ou, ainda, distender a cápsula articular por injeção sob pressão de solução salina com corticosteroide intra-articular. Essa última abordagem parece oferecer melhores resultados (A).<sup>38</sup>

Após a fase dolorosa, o tratamento consiste em exercícios e fisioterapia. Pode-se encaminhar casos refratários para tratamento cirúrgico. Manipulação ativa do ombro após infiltração com anestésicos pode ser realizada, visando desfazer as aderências da cápsula articular; no entanto, complicações como lesão neurológica, fraturas e rupturas tendíneas podem ocorrer, sobretudo nos casos de longa instalação.

## Periartrite (tendinite) calcária do ombro

A tendinite calcária de ombro, caracterizada pelo depósito de hidroxapatita nos tendões ou tecidos peritendíneos do manguito rotador, que muitas vezes é assintomática, também é mais comum nos diabéticos e, às vezes, coexiste com a CA.<sup>1</sup>

## Espôndilo-hiperostose difusa idiopática

A espôndilo-hiperostose difusa idiopática (EHDI), também conhecida como hiperostose ancilósante ou doença de Forestier, caracteriza-se por uma limitação progressiva da coluna vertebral, com calcificação dos ligamentos intervertebrais, formando pontes ósseas entre as vértebras (sindesmófitos), que, diferentemente da osteoartrite primária, não provocam degeneração significativa do disco intervertebral. Pode ocorrer também ossificação de ligamentos e tendões em outros locais, como crânio, pelve, calcanhars e cotovelos.<sup>39</sup> O acometimento é sistêmico, não explicado apenas por reação a fatores mecânicos locais.

Sua prevalência é três vezes maior em pacientes com DM e, entre os pacientes com hiperostose difusa, 12 a 80% têm DM ou intolerância à glicose. Postula-se que concentrações séricas de insulina e de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) mantidas prolongadamente elevadas nos pacientes diabéticos estimulem a neoformação óssea.<sup>40</sup>

Na maioria dos casos ocorre redução progressiva assintomática da mobilidade da coluna, e o diagnóstico muitas vezes é incidental ao se realizarem radiografias de coluna ou de tórax por outro motivo. Queixas associadas podem incluir dor e rigidez matinal leve. Não há tratamento específico. Recomenda-se o controle glicêmico e a fisioterapia.

## Piomiosite e artrite séptica

Consistem, respectivamente, em uma infecção bacteriana muscular e uma infecção articular, em geral causada por *Staphylococcus aureus*. Na maioria dos casos, a artrite séptica é monoarticular e ocorre, sobretudo, em grandes articulações periféricas. O diagnóstico é confirmado pela coloração de Gram ou cultura do líquido sinovial. O tratamento específico é a antibioticoterapia. É importante o diagnóstico precoce para prevenir a destruição da cartilagem articular com osteoartrite secundária e limitação permanente da mobilidade articular. Considera-se o DM um fator de risco que predispõe tanto à artrite séptica quanto à piomiosite (A).<sup>41,42</sup>



## Infarto muscular diabético

Trata-se de uma condição rara que é geralmente observada em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, principalmente naqueles com tempo longo de doença e mal controlados. Apresenta-se como massa endurecida, dolorosa, não traumática, especialmente na coxa (mais de 80% dos casos). O diagnóstico é baseado em uma apresentação clínica típica e achados radiológicos. Achados típicos de imagem de ressonância magnética incluem edema isointenso em janela de T1 e hiperintensidade heterogênea difusa em janela de T2 na área muscular acometida, além de edema subcutâneo e subfascial. A biopsia é reservada para casos atípicos, em que haja necessidade do diagnóstico diferencial com hemorragia, flebite, piomiosite e miosite localizada. Trata-se de uma complicação avançada da aterosclerose. Há um bom prognóstico. O tratamento recomendado é com antiagregantes plaquetários e/ou anti-inflamatórios.<sup>1,2</sup>

## Outras manifestações

A artropatia de Charcot e a osteodistrofia não serão discutidas neste capítulo por se associarem à neuropatia periférica e ao pé diabético e, portanto, complicações da neuropatia diabética. Porém, deve-se lembrar que a artropatia de Charcot pode acometer também outras articulações. Da mesma maneira, deve-se ter em mente que a amiotrofia, em geral, acomete homens idosos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e atrofia de musculatura proximal, sobretudo dos membros inferiores, como uma forma de neuropatia. Também o infarto muscular pode ocorrer por arteriopatia diabética. (Quadro 2).

Quadro 2 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Deve-se efetuar pesquisa de limitação da mobilidade articular em pacientes diabéticos, especialmente nos do tipo 1, com longa evolução e controle glicêmico insatisfatório	<b>B</b>
Pesquisa-se a limitação da mobilidade das mãos pelo sinal de prece e alteração ao encostar a palma da mão em uma mesa. No tornozelo, pesquisa-se a limitação da mobilidade com goniômetro	<b>D</b>
Não há tratamento específico para a limitação da mobilidade articular. Há algumas evidências de que a melhora do controle glicêmico auxilie a evolução. Fisioterapia e exercícios de alongamento podem amenizar o quadro	<b>D</b>
A limitação da mobilidade articular pode ser um fator de risco para via respiratória difícil no caso de necessidade de intubação	<b>D</b>
Contratura de Dupuytren é mais comum em diabéticos. O tratamento consiste em melhorar o controle glicêmico, fisioterapia e, eventualmente, tratamento cirúrgico	<b>D</b>

(continua)

Quadro 2 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Deve-se efetuar diagnóstico da síndrome de túnel do carpo pela combinação de sintomas e sinais clínicos sugestivos. O diagnóstico é mais provável se houver positividade no teste de Phalen ou também na pesquisa do sinal de Tinel. Tais testes não são confiáveis em casos mais graves. Deve-se reservar estudo de condução nervosa a casos duvidosos, caso se considere descompressão cirúrgica	<b>D</b>
O tratamento da síndrome do túnel do carpo é essencialmente conservador, incluindo <i>splinting</i> do pulso, fisioterapia, terapia ocupacional e injeção local de corticosteroides. Não se recomenda o uso de anti-inflamatórios não hormonais para tratar a síndrome do túnel do carpo	<b>A</b>
O tratamento cirúrgico traz resultados melhores do que o clínico em pacientes com quadros mais graves de síndrome do túnel do carpo	<b>A</b>
Deve-se considerar como hipótese diagnóstica tenossinovite de flexor ou dedo em gatilho no caso de paciente com DM que tenha um ou mais nódulos palpáveis e espessamentos próximos ao tendão ou bainha dos flexores, que possam levar a limitação de movimentos e desconforto ou dor palmar durante os movimentos	<b>D</b>
O tratamento da tenossinovite de flexor ou dedo em gatilho consiste, de início, na injeção de corticosteroide no tendão flexor sintomático, frequentemente curativo. No caso de pacientes que não desejam tratamento invasivo, deve-se tentar anti-inflamatórios não hormonais ou bandagens	<b>D</b>
Deve-se pensar em síndrome da dor complexa regional do tipo I (antiga distrofia simpaticorreflexa) em casos de dor neuropática associada a alterações vasomotoras e/ou autonômicas em pacientes com DM	<b>D</b>
É essencial considerar para o tratamento da síndrome da dor complexa regional: fisioterapia e terapia medicamentosa para controlar dor crônica (antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, corticosteroides orais, neurolépticos ou bloqueio neuronal)	<b>D</b>
Por meio do teste de Apley e da mobilidade passiva para diagnóstico de CA do ombro, deve-se pesquisar pacientes diabéticos com queixa de dor ou limitação do movimento dos ombros	<b>D</b>

(continua)

Quadro 2 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Embora o diagnóstico de capsulite seja clínico, deve-se considerar a radiografia no diagnóstico diferencial de dor no ombro para excluir outras causas	<b>D</b>
O uso de anti-inflamatórios não hormonais e corticosteroides orais oferece melhor sintomática na fase aguda dolorosa. Deve-se avaliar a relação risco-benefício do uso de tais fármacos em pacientes diabéticos	<b>A</b>
Pode-se tratar pacientes com sintomas persistentes de dilatação articular por injeção intra-articular de corticosteroides e solução salina	<b>A</b>
Após a fase dolorosa, o tratamento da CA do ombro consiste em exercícios e fisioterapia	<b>D</b>
Deve-se sempre considerar artrite séptica e piomiosite como diagnósticos diferenciais de artrites (especialmente monoartrites) e miosites, respectivamente, em pacientes diabéticos	<b>A</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Nov; 36 (4):681-99.
- Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003; 114: 753-757.
- Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med*. 2003; 37:30-35.
- Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, Shraga I, Karp M, Sprecher E, et al. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care*. 1998; 21(4): 506-9.
- Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25 (2):473-83.
- Amin R, Bahu TK, Widmer B, Dalton RN, Dunger DB. Longitudinal relation between limited joint mobility, height, insulin-like growth factor 1 levels, and risk of developing microalbuminuria: the oxford regional prospective study. *Arch Dis Child*. 2005; 90(10):1039-44.
- Craig ME, Duffin AC, Gallego PH, Lam A, Cusumano J, Hing S, et al. Plantar fascia thickness, a measure of tissue glycation, predicts the development of complications in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31(6):1201-6.
- Lindsay JR, Kennedy L, Atkinson AB, Bell PM, Carson DJ, McCance DR, et al. Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes in a U.K. clinic population over a 20-year period. *Diabetes Care*. 2005; 28(3):658-61.
- Grgic A, Rosenbloom AL, Weber FT, Giordano B, Malone JJ, Shuster JJ. Joint contracture – Common manifestation of childhood diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1976; 88:584-8.
- Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH, Garzarella L, Pollock BH. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes melito between 1976-78 and 1998. *J Pediatr*. 2001; 138(1):33-7.
- Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, Cleary PA, Diminick L Harth J, Gatcomb P, Golden E, Lipps J, Lorenzi G, Mahony C, Nathan DM. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37(7):1863-9.
- Schiavon F, Circhetta C, Dani L. The diabetic hand. *Reumatismo*. 2004; 56(3):139-42.
- Al-Matubsi HY, Hamdan F, Alhanbali OA, Oriquat GA, Salim M. Diabetic hand syndromes as a clinical and diagnostic tool for diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Nov; 94(2):225-9.
- Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I. Management of limited joint mobility in diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013; 6:197-207.
- Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility (LJM) in elderly subjects with type II diabetes mellitus. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011 Sep-Oct; 53(2):135-40.
- Hashim K, Thomas M. Sensitivity of palm print sign in prediction of difficult laryngoscopy in diabetes: A comparison with other airway indices. *Indian J Anaesth*. 2014; 58(3):298-302.
- Wrobel JS, Najafi B. Diabetic foot biomechanics and gait dysfunction. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 Jul 1; 4(4):833-45.
- Rhim B, Harkless L. Prevention: Can we stop problems before they arise? *Semin Vasc Surg*. 2012 Jun; 25(2):122-8.
- Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*. 2009; 361(10):968-79.
- Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: a forgotten complication? *J Diabetes Complications*. 2010;24(3):154-62.
- Akhtar S, Bradley MJ, Quinton DN, Burke FD. Management and referral for trigger finger/thumb. *BMJ*. 2005; 331:30-3.
- Griggs SM, Weiss AP, Lane LB *et al*. Treatment of trigger finger in patients with diabetes mellitus. *J Hand Surg Am*. 1995;20(5):787-9.
- Stahl S, Kanter Y, Karnielli E. Outcome of trigger finger treatment in diabetes. *J Diabetes Complications*. 1997; 11(5):287-90.
- Plastino M, Fava A, Carmela C, De Bartolo M, Ermio C, Cristiano D, et al. Insulin resistance increases risk of carpal tunnel syndrome: A case-control study *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2011; 16:186-90.
- Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 2007; 335(7615):343-6.
- Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Nov; 36(4):681-99.
- O'Connor D, Marshall S, MassyWestropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*. 2nd ed. Oxford: Update Software; 2008.
- Verdugo RJ, Salinas RS, Castillo J, Cea JG. Surgical versus nonsurgical treatment for carpal tunnel syndrome (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*. 2nd ed. Oxford: Update Software; 2008.
- Toyoshima MTK. Dor. In: Martins HS, Cavalcanti EFA, editores. *Clínica médica: Dos sinais e sintomas ao diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Manole. 2007. p. 55-67.
- Arkilla PE, Kantola IM, Viikari JS, Rönnemaa T. Shoulder capsulitis in type I and II diabetic patients: Association with diabetes complications and related diseases. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55:907-14.
- Lequesne M, Dang N, Bensasson M, Mery C. Increased association of diabetes mellitus with capsulitis of the shoulder and shoulderhand syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1977; 6(1):53-6.
- Mavrikakis ME, Sfikakis PP, Kontoyannis SA, Antoniadis LG, Kontoyannis DA, Mouloupoulou DS. Clinical and laboratory parameters in adult diabetics with and without calcific shoulder periartthritis. *Calcif Tiss Int*. 1991; 49:288-91.

33. Sattar MA, Luqman WA. Periarthritis: Another duration related complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1985; 8:507-10.
34. Rosenbloom AL. Connective tissue disorders in diabetes. *International textbook of diabetes mellitus*. V. 2. New York: John Wiley & Sons. 1992. p. 1415-31.
35. Moren-Hybbinette I, Moritz U, Schersten B. The clinical picture of the painful diabetic shoulder-natural history, social consequences and analysis of concomitant hand syndrome. *Acta Med Scand*. 1987; 221:73-82.
36. Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen shoulder. *BMJ*. 2005; 17; 331(7530):1453-6.
37. van der Heijden GJ, van der Windt DA, De Winter AF. Physiotherapy for patients with soft tissue shoulder disorders: A systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 1997; 315(7099): 25-30.
38. Buchbinder R, Green S, Youd JM, Johnston RV. Oral steroids for adhesive capsulitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (4): CD006189.
39. Utsinger PD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis*. 1985; 11:325.
40. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16(3):287-92.
41. Margaretten ME, Kholwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA*. 2007; 297(13):1478-88.
42. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am J Med*. 2004; 117(6):420-8.

# Diabetes e Doença Periodontal

## Introdução

Doenças periodontais (DP) compreendem um grupo de condições crônicas inflamatórias induzidas por microrganismos que levam a inflamação gengival, destruição tecidual periodontal e perda óssea alveolar (B).<sup>1</sup> Grupos específicos de anaeróbios gram-negativos no biofilme dental são reconhecidos como seus principais agentes etiológicos. Entretanto, estima-se que a maior parte do dano tecidual observado seja causada de maneira indireta pela resposta do hospedeiro frente à infecção, e não pela agressão direta do agente infeccioso (B).<sup>2</sup>

Diabetes *mellitus* (DM) é o termo utilizado para descrever um grupo de distúrbios metabólicos associados à intolerância à glicose e ao metabolismo inadequado de carboidratos. É caracterizado pela deficiência de secreção da insulina e/ou sua incapacidade de exercer adequadamente seus efeitos. Alterações nos metabolismos lipídico e proteico são também frequentemente observadas. Em termos globais, calcula-se em 285 milhões o número de indivíduos afetados. De modo semelhante ao diabetes, gengivites e periodontites também afetam grande parte da população mundial, com estimativas de que aproximadamente 80% sofram de periodontite moderada ou gengivite, enquanto 8 a 10% apresentem seu tipo grave (B).<sup>3</sup> No Brasil, a ausência de levantamentos compreensivos bem conduzidos dificulta a determinação da prevalência e da gravidade dessas lesões. A significativa diminuição na frequência de gengivite de 40 para 20%, observada nos últimos 20 anos na população sueca, não resultou na correspondente queda de prevalência da periodontite grave. Esse fato demonstra que higiene oral adequada pode não ser suficiente para prevenir essa doença (B).<sup>4</sup>

Maiores prevalência e gravidade de doenças periodontais em pacientes diabéticos quando comparados a controles não diabéticos têm sido relatadas. Esses achados parecem correlacionar-se ao grau de controle metabólico, assim como ao tempo de duração do diabetes e à presença de complicações médicas a ele associadas (B).<sup>5</sup> Dessa maneira, as DP aumentariam a gravidade do diabetes e comprometeriam o controle metabólico de modo similar a outros estados infecciosos sistêmicos (A).<sup>6</sup> Esse *feedback* parece funcionar de maneira silenciosa, como evidenciado por estudos recentes que demonstraram maiores necessidades de tratamento periodontal desses indivíduos (B)<sup>7</sup> e o agravamento de ambas as condições.

## Diabetes e manifestações orais

Evidências indicam que complicações clássicas relacionadas com o diabetes, como nefropatias, retinopatias, doença cardiovascular e neuropatias, podem iniciar-se antes de estabelecido

o seu diagnóstico (D).<sup>8</sup> Na boca, o sinal clínico do diabetes não diagnosticado ou mal controlado pode incluir queilose, fissuras, ressecamento de mucosas, diminuição do fluxo salivar, dificuldades de cicatrização e alterações na microbiota.

Enquanto alguns autores demonstram índices aumentados de cáries em diabéticos, outros verificaram incidências similares ou ainda menores nesses pacientes quando comparados a controles não diabéticos (B).<sup>9</sup> Em indivíduos com níveis de glicose sanguínea mal controlados ou não controlados, tanto a saliva como o fluido gengival podem conter quantidades aumentadas de açúcares, o que em parte poderia alterar a microbiota do biofilme dental, influenciando o desenvolvimento de cáries e, possivelmente, doenças periodontais (A).<sup>10</sup> Por outro lado, a ingestão limitada de carboidratos, comum nesse grupo de pacientes, proporciona uma dieta menos cariogênica, o que diminuiria o risco de surgimento dessas lesões (D).<sup>11</sup>

A xerostomia observada com frequência, responsável em parte pela síndrome da ardência bucal e pelo aumento parotídico, mostrou-se também relacionada com o grau de controle glicêmico. Sua correção pelo uso de substitutos salivares tem sido uma estratégia vantajosa no auxílio ao controle da placa e da gengivite (A).<sup>12</sup> Neuropatias, assim como medicamentos utilizados no controle do diabetes, podem colaborar nas alterações de secreção salivar, embora alguns estudos não tenham encontrado diferenças no fluxo e nos constituintes salivares entre os grupos avaliados (C).<sup>13</sup>

Dados sobre a incidência de candidíase oral entre diabéticos ainda são inconclusivos. Uma avaliação envolvendo 405 pacientes DM1 encontrou 15,1% de candidíase no grupo-teste, comparados a 3% no grupo-controle não diabético (C).<sup>14</sup> A análise multivariada demonstrou que a presença de candidíase oral também está relacionada com o grau de controle glicêmico nesses indivíduos.

## Fisiopatologia da inter-relação de diabetes mellitus e doença periodontal

Muitos dos mecanismos pelos quais o diabetes *mellitus* influencia o periodonto têm uma fisiopatologia similar às clássicas complicações micro e macrovasculares observadas com frequência nesses pacientes. Estados de hiperglicemia mantida resultam em alterações no metabolismo lipídico, assim como na glicosilação não enzimática de proteínas colágenas, glicídios e ácidos nucleicos. Essa condição altera as propriedades da membrana celular, modificando as relações célula-célula e

célula-matriz. O agravamento desse quadro pode levar a formação de ateromas e microtrombos, espessamento da parede vascular com consequente estreitamento de seu lúmen e alterações na permeabilidade endotelial (D).<sup>15</sup>

Os produtos finais da glicosilação tardia (AGE) em diabéticos acumulam-se em órgãos como retinas, glomérulos, regiões endoneurais e paredes vasculares. Altos níveis de AGE demonstram ter impacto significativo na função microvascular, além de induzir o aumento de marcadores de disfunção endotelial e inflamatórios (A).<sup>16</sup> Embora ocorra tanto em diabéticos como em não diabéticos, a presença de AGE está significativamente aumentada em estados hiperglicêmicos duradouros. Nessas condições, receptores de membrana (RAGE) têm sido identificados na superfície de células endoteliais, neurônios, células de músculo liso e monócitos/macrófagos (D).<sup>17</sup>

Para alguns autores, a hiperglicemia eleva a expressão de RAGE, aumentando assim a formação de complexos AGE-RAGE. Em monócitos/macrófagos, essa ligação induz aumento no estresse oxidativo, sinalizando uma mudança no fenótipo dessas células, que passam a aumentar a produção e a liberação de citocinas pró-inflamatórias. A síntese e a secreção aumentada dessas citocinas e mediadores contribuem para a exacerbação de outros processos crônico-inflamatórios observados em diabéticos. Por também ocorrer no periodonto, a formação de AGE e sua ação deletéria sobre outros órgãos pode estar refletida nesses tecidos. Um aumento de 50% na produção de mRNA para RAGE foi identificado em tecidos gengivais de diabéticos tipo 2, comparados a controles não diabéticos (D).<sup>18</sup>

Deficiências na adesão, quimiotaxia e fagocitose neutrofílica têm sido observadas em diabéticos, o que facilitaria a persistência e o crescimento de patógenos periodontais, contribuindo significativamente para a destruição tecidual local. Por outro lado, embora neutrófilos estejam, com frequência, hipofuncionais em diabéticos, acredita-se que monócitos/macrófagos hiper-responsivos sejam responsáveis por grande parte da degradação periodontal observada (D).<sup>5</sup> Traços dessa hiper-resposta têm sido observados com frequência no fluido gengival (FG), um transudato seroso que reflete a atividade inflamatória local. Nesses casos, o FG caracteriza-se por uma alta concentração de mediadores pró-inflamatórios, citocinas, quimiocinas e metaloproteinases da matriz (prostaglandina E2 [PGE<sub>2</sub>], interleucina [IL]-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ], IL-8, metaloproteinase da matriz [MMP]-1, MMP-2 e MMP-8), tendo sido relacionado por alguns autores à qualidade do controle glicêmico de diabéticos (C).<sup>19</sup>

O lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano é tido como um dos fatores de virulência mais importantes na destruição periodontal mediada pelo hospedeiro. Tem sido demonstrado que sua ligação a receptores celulares específicos (*toll-like receptors*) estimula a secreção de uma ampla variedade de citocinas da imunidade inata, além de fatores de crescimento, contribuindo para a destruição tecidual local (B).<sup>20</sup> A prostaglandina E<sub>2</sub>, por exemplo, considerada um potente estimulador da reabsorção óssea alveolar, está significativamente aumentada no fluido gengival de pacientes diabéticos com infecções periodontais, quando comparados a controles saudáveis. Esses níveis correlacionam-se também de modo positivo com a gravidade e a agressividade da doença (C).<sup>21</sup>

## Diabetes como fator de risco para doença periodontal

Evidências têm demonstrado ser o diabetes um fator de risco para periodontites e gengivites (B).<sup>3</sup> Um levantamento realizado em 1990, abrangendo 2.273 índios Pima, encontrou 2,6 vezes mais doença periodontal entre portadores de diabetes do que entre os não diabéticos, sugerindo que essa doença deveria ser considerada uma complicação não específica do DM2 (A).<sup>22</sup>

O grau de controle glicêmico parece ser uma variável bastante importante, estando o seu mau controle relacionado com prevalência maior e gravidade da inflamação gengival e da destruição tecidual. Um estudo longitudinal de curta duração, realizado em 1993, envolvendo diabéticos tipo 2 com idade entre 35 e 56 anos, encontrou mais inflamação e sangramento gengival nos indivíduos com mau controle glicêmico (C).<sup>23</sup> Em 1998, novamente utilizando uma população de índios Pima, um acompanhamento prospectivo demonstrou associação entre o controle glicêmico inadequado do diabetes *mellitus* tipo 2 e o risco aumentado significativo de perda óssea alveolar progressiva, quando comparado a um grupo com bom controle glicêmico (A).<sup>24</sup> Outros trabalhos transversais e de casos-controle alcançaram resultados semelhantes (B).<sup>25</sup> Ainda em acordo com esses achados, levantamentos epidemiológicos de larga escala encontraram um risco aumentado de três vezes para perda de inserção periodontal e destruição óssea alveolar entre diabéticos, quando comparados a não diabéticos (A).<sup>26</sup>

Esses dados foram posteriormente confirmados por meio de metanálise envolvendo diferentes populações de diabéticos.<sup>3</sup> Em 2008, um consenso do VI Workshop Europeu de Periodontia elaborou uma revisão sistemática a fim de atualizar as evidências relacionando doenças periodontais a doenças sistêmicas. As evidências suportam o conceito de que pacientes diabéticos mal controlados acabam por ter um aumento da gravidade da doença periodontal (B).<sup>27</sup> Salvi, Carollo-Bittel e Lang<sup>7</sup> obtiveram os mesmos resultados em um estudo semelhante no mesmo ano (A). Essas evidências acabam por suportar o conceito da periodontite como sendo mais uma complicação crônica do diabetes *mellitus*. Um extenso levantamento longitudinal (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) evidenciou o grau de controle glicêmico como a variável mais importante na determinação do risco para doenças periodontais em diabéticos. Adultos com mau controle glicêmico tiveram 2,9 vezes mais periodontites que não diabéticos. Por outro lado, diabéticos com bom controle não apresentaram aumento significativo no risco, quando comparados a não diabéticos (A).<sup>28</sup>

Parte das características clínicas observadas nas periodontites pode ser explicada por fatores genéticos (A).<sup>29</sup> Estudos moleculares e epidemiológicos da microbiota oral sugerem que, embora fatores microbianos sejam necessários para a doença, eles, por si sós, não são suficientes para prever a presença ou a gravidade da periodontite. Elementos relativos à suscetibilidade do hospedeiro, como resposta imune e doenças sistêmicas preexistentes, além de fatores ambientais não microbianos, como, por exemplo, o tabagismo, têm se mostrado importantes para a manifestação da doença (A).<sup>30</sup>

Modelos multivariados de periodontite que incorporam fatores microbianos apresentam coeficiente de correlação entre 0,3 e 0,4 para presença ou ausência de bactérias, reconhecidas como patógenos periodontais em potencial. Esses resultados sugerem que menos de 20% da variabilidade na expressão dessa doença podem ser explicados pelos níveis de patógenos específicos. Evidências da influência genética nas periodontites vêm de estudos realizados em gêmeos (A) e, mais recentemente, na identificação de certos polimorfismos que se correlacionam com fenótipos de resposta imune.

É frequente observar em pacientes diabéticos uma tendência maior a hiperplasias gengivais, pólipos, formação de abscessos, perda dentária e periodontite. Dessa maneira, o conjunto de informações a respeito das consequências do diabetes *mellitus* mal controlado nos sugere que os tecidos orais podem ser afetados de modo similar ao que acontece em outros sistemas do corpo. Estudos demonstraram que pacientes diabéticos com infecção periodontal têm pior controle glicêmico do que diabéticos sem doença periodontal (A).<sup>24</sup>

Em função da alta prevalência de doenças cardiovasculares em indivíduos diabéticos e por elas responderem por mais da metade das mortes observadas entre eles, além de estudos recentes correlacionarem de maneira significativa doença periodontal e risco aumentado para infarto agudo do miocárdio (A),<sup>31</sup> um estudo longitudinal envolvendo mais de 600 pacientes com DM2 foi realizado para avaliar o efeito da doença periodontal sobre a mortalidade por causas múltiplas nesses indivíduos. Entre aqueles com periodontite grave, as taxas de morte por doenças isquêmicas do coração foram 2,3 vezes maiores do que as taxas em indivíduos sem periodontites, após ajustes para outros fatores de risco conhecidos. As taxas de morte por nefropatias diabéticas foram 8,5 vezes maiores em indivíduos com periodontite grave, e as taxas gerais de mortalidade por doenças cardiorrenais foram 3,5 vezes maiores em indivíduos com periodontite grave do que naqueles sem periodontites, sugerindo que a presença da doença periodontal pressupõe um risco para mortalidade cardiovascular e renal em pessoas com diabetes (A).<sup>32</sup>

Segundo dados da American Dental Association (ADA, 1982),<sup>33</sup> a prevalência de periodontite em indivíduos diabéticos chega a atingir 39% entre os maiores de 19 anos. Em outro estudo, um risco relativo de dois a três foi encontrado para essa relação. Segundo esses autores, há ainda uma gravidade maior da periodontite entre diabéticos de longa duração e mau controle glicêmico (B).<sup>34</sup> Entretanto, trabalhos conduzidos por Ervasti *et al.*<sup>35</sup> não encontraram diferenças significativas na inflamação gengival entre diabéticos e não diabéticos (B). Porém, quando os grupos analisados foram estratificados de acordo com o nível de controle glicêmico, um significativo aumento na inflamação gengival foi observado nos pacientes com glicemia mal controlada.

Em geral, o número de sítios inflamados decrescia na medida em que o controle glicêmico melhorava, sugerindo haver uma relação direta entre essas variáveis. Outros trabalhos também encontraram relação positiva entre níveis inflamatórios gengivais e o grau de controle glicêmico (B),<sup>36</sup> evidenciando que os níveis glicêmicos podem ter um importante papel na resposta gengival à placa bacteriana nesses indivíduos. Por esse prisma, as doenças periodontais aparecem de modo similar

às complicações clássicas do diabetes, em que o mau controle glicêmico está associado de maneira clara ao desenvolvimento de complicações.

## Obesidade e doença periodontal

Em função de sua natureza inflamatória, pode-se esperar que a doença periodontal altere o controle glicêmico de modo análogo à obesidade, também de igual natureza. Décadas atrás, um estudo em ratos observou que a obesidade contribuiu para a gravidade da doença periodontal (D).<sup>37</sup> Recentemente, uma relação entre doença periodontal e obesidade tem sido sugerida. Em um estudo envolvendo adultos japoneses (A),<sup>38</sup> os autores verificaram que o aumento do índice de massa corporal (IMC) estava associado ao aumento do risco para periodontite.

Outro grupo de pesquisa, analisando dados do terceiro levantamento nacional de saúde e nutrição dos EUA, encontrou uma associação significativa entre medidas de gordura corporal e doença periodontal em adultos jovens (A).<sup>39</sup> Utilizando a mesma base de dados (A),<sup>40</sup> esse grupo avaliou a relação entre diferentes medidas de adiposidade e doença periodontal, encontrando correlação entre IMC, taxa cintura-quadril e diversos parâmetros periodontais, incluindo perda de inserção média, profundidade média de bolsa, índice gengival e índice de cálculo (A).<sup>6</sup> Recentemente, Haffajee e Socransky<sup>41</sup> avaliaram 695 pacientes com o objetivo de relacionar o risco aumentado do desenvolvimento e progressão de doença periodontal em pacientes obesos e acima do peso (A). Nesse mesmo ano, Khader *et al.*<sup>42</sup> desenvolveram um estudo randomizado controlado com 340 pacientes com resultados semelhantes (A). Os dados sugerem um aumento significativo no risco de desenvolvimento de periodontite nesses pacientes.

Evidências recentes a respeito de tecidos adiposos servirem como reservatórios de citocinas pró-inflamatórias justificam a hipótese de que o aumento na gordura corporal ativaria a resposta inflamatória do hospedeiro, favorecendo, dentre outras, a doença periodontal (B).<sup>5</sup> Entretanto, por serem todos esses estudos transversais, podendo estar limitados por fatores de confundimento residuais, estudos longitudinais, com medidas mais precisas de adiposidade, proverão melhores informações a respeito da relação entre doença periodontal e obesidade.

## Tratamento periodontal e controle do diabetes mellitus

Pesquisas intervencionistas sugerem um potencial benefício metabólico obtido a partir do tratamento periodontal aditivo, envolvendo consultas de raspagem e alisamento radicular associadas à administração sistêmica de doxiciclina (A).<sup>6</sup> Um estudo envolvendo pacientes com DM2 bem controlados, com sinais de gengivite e periodontite incipiente, avaliou a raspagem radicular sem o uso adjunto de antibióticos. Um grupo-controle diabético, com níveis similares de doença periodontal, não recebeu tratamento. Após a terapia, o grupo-teste apresentou 50% de redução na prevalência de sangramento gengival e uma redução na HbA1c de 7,3% para 6,5%.

No grupo-controle, no qual não houve tratamento periodontal, não foram encontradas mudanças no sangramento gengival e nenhuma melhora nos níveis de HbA1c pôde ser observada (A).<sup>43</sup> Darré *et al.*<sup>44</sup> elaboraram uma metanálise de estudos clínicos controlados intervencionistas envolvendo 976 indivíduos com o objetivo de investigar o efeito da terapia periodontal no controle glicêmico de pacientes diabéticos (A). Os resultados sugeriram diminuição significativa nos índices de HbA1c após o tratamento periodontal. Em 2009, um estudo conduzido no Japão com 141 adultos não diabéticos avaliou a relação entre os índices periodontais e os níveis de HbA1c. Idade, sexo, IMC, tabagismo e frequência de exercícios físicos foram ajustados como covariantes. Os dados indicaram uma relação significativa entre deterioração periodontal e elevados níveis de hemoglobina glicada (B).<sup>45</sup> Esses resultados sugerem que modificações nos níveis da inflamação gengival após o tratamento periodontal podem impactar positivamente o controle glicêmico.

Uma revisão sistemática Cochrane, reunindo artigos até março de 2010, abordou a relação entre terapia periodontal e controle glicêmico. A revisão resultou em uma metanálise contendo três estudos controlados e randomizados de pacientes DM1 e DM2 que foram submetidos a terapia periodontal mecânica e instrução de higiene oral. Os resultados evidenciaram a melhora do controle metabólico no grupo-teste, com redução estatisticamente significativa de HbA1c. Para os autores, a melhora da saúde periodontal por si só já é importante, porém estudos com maiores grupos populacionais e cuidadosamente conduzidos devem ainda ser realizados para aumentar a força dessa associação (A).<sup>46</sup> Um outro estudo clínico randomizado e controlado sobre o efeito da terapia mecânica periodontal realizado na Austrália e após essa revisão encontrou achados semelhantes, mas o tempo de acompanhamento foi de apenas três meses (A).<sup>47</sup>

Muitos mecanismos podem explicar o impacto da infecção periodontal sobre o controle glicêmico, como já discutido anteriormente. A inflamação sistêmica tem um importante papel sobre a sensibilidade insulínica e a dinâmica da glicose. Evidências sugerem que doenças periodontais podem induzir ou perpetuar um estado inflamatório crônico sistêmico, como evidente por meio de dosagens séricas elevadas de proteína C reativa (PCR), IL-6 e fibrinogênio em muitos indivíduos com periodontites (B).<sup>48</sup>

Inflamação, de maneira geral, induz resistência insulínica, e tal resistência frequentemente é acompanhada por infecções sistêmicas. De modo similar, a infecção periodontal poderia aumentar o estado inflamatório sistêmico, exacerbando a resistência insulínica. O TNF- $\alpha$ , produzido em abundância, tanto em adipócitos como em sítios de periodontites, aumenta a resistência insulínica, prevenindo a autofosforilação do receptor tirosinoquinase (TK) (D).<sup>37</sup> A interleucina-6 (IL-6) é um importante estimulador da produção de TNF- $\alpha$ . Não por acaso, níveis elevados de IL-6 têm sido também observados tanto no soro de indivíduos obesos como em pacientes periodontais. Por essa razão, a existência de uma relação entre infecções orais graves, incluindo periodontite crônica generalizada (PCG), e o aumento da resistência à insulina tem sido estudada.

No ensaio clínico randomizado e controlado realizado por Sun *et al.*,<sup>49</sup> envolvendo pacientes DM2 pouco ou moderada-

mente controlados, com HbA1c entre 7,5 e 9,5%, observou-se que após tratamento periodontal houve a melhora do controle glicêmico; de parâmetros do perfil lipídico; da resistência à insulina (HOMA-IR); a redução de citocinas inflamatórias séricas (PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6); e o aumento de adiponectina sérica (A). De modo semelhante, Koromantzios *et al.*<sup>50</sup> também observaram melhora significativa no controle glicêmico de pacientes DM2 portadores de periodontite avançada ou moderada submetidos a tratamento periodontal (A). Entretanto, nenhuma diferença estatística nos valores de hsCRP, d-8-iso, MMP-2 e MMP-9 pôde ser verificada.

Para alguns autores, o sucesso da terapia periodontal pode estar limitado pela presença do diabetes mal controlado ou não diagnosticado. Assim, a existência de abscessos recorrentes, gengivites hiperplásicas idiopáticas, rápida destruição do osso alveolar e cicatrização alterada após cirurgias orais deve servir de alerta. Estudos conduzidos por Stewart *et al.*<sup>51</sup> avaliaram o efeito do tratamento periodontal em 36 pacientes portadores de DM2 (B). Os resultados sugeriram que a terapia periodontal está associada a uma melhora no controle glicêmico do DM2.

A mesma relação foi observada por Taylor *et al.*<sup>24</sup> após revisão compreensiva da literatura mundial (B). Entretanto, as evidências que suportam a associação entre a periodontite grave e um aumento do risco para um mau controle glicêmico vêm de apenas dois estudos prospectivos, sendo ainda necessárias pesquisas futuras bem conduzidas e rigorosas. Com relação à distribuição das doenças periodontais entre diabéticos, 37 de 41 estudos transversais e sete longitudinais indicaram evidências significativas de maior prevalência, gravidade, extensão e progressão nessa população.

## Conclusões

O diabetes *mellitus* aumenta a suscetibilidade e a gravidade da doença periodontal, por prejudicar a função imunocelular, diminuir a síntese e renovação de colágeno e induzir a reabsorção óssea alveolar. A relação entre essas duas doenças parece ser ainda mais íntima, uma vez que a infecção periodontal é capaz de ativar uma resposta inflamatória sistêmica, como evidenciado pelos altos níveis séricos de proteína C reativa e fibrinogênio nesses pacientes.

Esse estado pode dificultar o controle da glicemia em diabéticos. Apesar da vasta gama de evidências oriunda de estudos de caso e coortes transversais, ainda são necessários ensaios clínicos controlados e randomizados, assim como acompanhamentos longitudinais bem desenhados a fim de esclarecer o papel do tratamento periodontal ante o controle glicêmico do diabetes *mellitus*.

As evidências atuais sugerem que a doença periodontal afeta negativamente os desfechos do diabetes. Em uma revisão sistemática, um conjunto de evidências reforçou efeitos adversos significativos da doença periodontal nos pacientes diabéticos, tais como aumento do risco de complicações e do desenvolvimento de diabetes tipo 2 e possivelmente do diabetes gestacional também. Entretanto, um número limitado de pesquisas foi elegível neste estudo e havia várias amostras de pequenas dimensões. Assim, mais estudos longitudinais são necessários para confirmar tal dado.<sup>52</sup>

Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Diabetes pode ser considerado fator de risco para gengivites e periodontites	<b>B</b>
Pacientes diabéticos com controle glicêmico inadequado apresentam risco aumentado para perda óssea alveolar progressiva e maior gravidade da doença periodontal	<b>B</b>
Diabéticos com infecção periodontal têm pior controle glicêmico do que diabéticos sem doença periodontal	<b>A</b>
Taxas de mortalidade por doenças isquêmicas do coração e nefropatias diabéticas são maiores em indivíduos diabéticos com periodontite grave do que naqueles sem periodontite	<b>A</b>
Doenças periodontais parecem induzir ou perpetuar um estado inflamatório crônico sistêmico, como evidenciado por níveis séricos elevados de proteína C reativa, IL-6 e fibrinogênio em indivíduos com periodontites	<b>A</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992; 63:322-31.
- Van Dyke TE, Lester MA, Shapira L. The role of the host response in periodontal disease progression: implication for future treatment strategies. *J Periodontol.* 1993;64:792-806.
- Papapanou PN. 1996 World Workshop in Clinical Periodontics. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol.* 1996; 1:1-36.
- Norderyd O. Risk for periodontal disease in a Swedish adult population. Cross-sectional and longitudinal studies over two decades. *Swed Dent J Suppl.* 1998;132:1-67.
- Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF- $\alpha$  secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1997;24:8-16.
- Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG *et al.* Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997;68:713-9.
- Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol.* 2008;35:398-409.
- United States Pharmacopeia Drug Information. Type 2 diabetes. 18th ed. USPDI; 1998. v. I, II. p. 822-1028.
- Tenovuo J, Alanen P, Larjava H, Viikari J, Lehtonen OP. Oral health of patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Scand J Dent Res.* 1986;94:338-46.
- Mealey BL. Impact of advances in diabetes care on dental treatment of the diabetic patient. *Compendium Contin Educ Dent.* 1998;19:41.
- Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Koivisto AM, Markkenen H, Meurman JH. Caries in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85:680-5.
- Montaldo L, Montaldo P, Papa A, Caramico N, Toro G. Effects of saliva substitutes on oral status in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010 Nov;27(11):1280-3.
- Meurman JH, Collin HL, Niskanen L, Toyry J, Alakuijala P, Keinanen S, Uusitupa M. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects. The role of the autonomic nervous system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86:69-76.
- Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, Weyant R, Orchard T. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. II. Prevalence and characteristics of Candida and candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89:507-76.
- Esposito C, Gerlach H, Brett J, Stern D, Vlassara H. Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med.* 1992;170:13874.
- Negrea M, Stirban A, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Götting C *et al.* Effects of low- and high-advanced glycation end-product meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1236-43.
- Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamster IB. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontol Res.* 1996;31:508-15.
- Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol.* 2005;32:40-4.
- Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT *et al.* Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 $\beta$  and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2004;75:1203-8.
- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 $\beta$ , -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol.* 2000;71:1535-45.
- Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996;1:821-78.
- Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ *et al.* Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care.* 1990;13(8):836-40.
- Seppala B, Seppala M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1993;20:161-5.
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC *et al.* Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1996;67:1085-93.
- Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol.* 2005;76:418-25.
- Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc.* 1990; 121:532-6.
- Kinane D, Bouchard P. Group E of European Workshop on Periodontology. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008;35:333-7.
- Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30:182-92.



29. Michalowicz BS, Aepli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL *et al.* Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol.* 1991;62:2939.
30. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991;62:123-30.
31. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart.* 2007;154(5):830-7.
32. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW *et al.* Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:27-32.
33. American Dental Association. Council of Access, Prevention and Interpersonal Relations. Patients with diabetes. Chicago: American Dental Association; 1994. p. 1-17.
34. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 1997;14:173-201.
35. Ervasti T, Knuutila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J Periodontol.* 1985;56:154-7.
36. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol.* 1999;70:1313-21.
37. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24:278-301.
38. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodontol Res.* 2005;40(4):346-53.
39. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003;74(5):610-5.
40. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol.* 2003;30(4):321-7.
41. Haffajee AD, Socransky SS. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontol.* 2009;36(2):89-99.
42. Khader YS, Bawadi HA, Haroun TF, Alomari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(1):18-24.
43. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005;32:266-72.
44. Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008;34(5):497-506.
45. Hayashida H, Kawasaki K, Yoshimura A, Kitamura M, Furugen R, Nakazato M *et al.* Relationship between periodontal status and HbA1c in nondiabetics. *J Public Health Dent.* 2009;69(3):204-6.
46. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5):CD004714.
47. Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J.* 2012 Mar;57(1):31-7.
48. D'Aituo F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D *et al.* Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 2004;83:156-60.
49. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med.* 2011;50(15):1569-74.
50. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *J Periodontol.* 2012;83(1):3-10.
51. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2001;28(4):306-10.
52. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 2013;84 Suppl:S135-S152.

# HIV, Diabetes e Lipodistrofia

## Introdução

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus* [HIV]) transformou-se em uma doença crônica após o aparecimento das drogas antirretrovirais (DAR). Essas medicações diminuíram substancialmente a mortalidade e morbidade da síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immune deficiency syndrome* [AIDS]), possibilitando aos indivíduos portadores do HIV aderentes ao tratamento contínuo, uma sobrevida semelhante à população-controle.<sup>1</sup> Entretanto, a infecção crônica pelo HIV e o uso contínuo das DAR levaram ao aparecimento de comorbidades como resistência insulínica (RI), intolerância à glicose ou diabetes *mellitus* (DM), lipodistrofia e dislipidemias, responsáveis pelo aumento significativo do risco cardiovascular nesses pacientes. Evidências consistentes sugerem que essas alterações são decorrentes, direta ou indiretamente, do aumento da atividade inflamatória crônica resultante da infecção crônica pelo HIV e agravadas, em maior ou menor grau, pelo uso contínuo das DAR (A).<sup>2-6</sup>

## HIV, risco cardiovascular e dislipidemia

Com o aparecimento das DAR, o espectro das doenças relacionadas com a AIDS deslocou-se das infecções oportunistas para as doenças metabólicas, cardiovasculares e câncer.<sup>6,7</sup> Em recente estudo de metanálise, Islam *et al.*<sup>2</sup> demonstram que os indivíduos portadores do HIV, com ou sem DAR, apresentaram aumento substancial do risco cardiovascular quando comparados à população-controle. Acredita-se que esse aumento de risco se deva à maior exposição aos fatores de risco tradicionais, como: tabagismo, hipertensão, dislipidemia, RI e DM, explicados em parte pela própria infecção pelo HIV e agravados pelo uso de algumas DAR (A).<sup>7-9</sup> Entretanto, dados recentes do Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs (DAD), estudo multicêntrico observacional, envolvendo 49.721 participantes nos EUA, Europa e Austrália, comprovaram a diminuição da taxa de mortalidade por doença cardiovascular (DCV) de 1,8 entre 1999 e 2000 para 0,9 por 1.000 pessoas-ano entre 2009 e 2011 (A).<sup>7</sup> Os autores atribuem esses achados ao melhor controle dos fatores de risco cardiovasculares não relacionados com a AIDS, como tabagismo, hipertensão, dislipidemia e diabetes *mellitus*.

As alterações no perfil lipídico encontradas nos indivíduos infectados pelo HIV caracterizam-se pela diminuição do colesterol total, do LDL-colesterol (LDL-c; do inglês *low density lipoprotein*), do HDL-colesterol (HDL-c; do inglês *high density lipoprotein*) e pelo aumento dos triglicerídeos.<sup>4</sup> Essas alterações

são igualmente encontradas em outras doenças que levam a estados de inflamação crônica e possivelmente são mediadas por marcadores inflamatórios sistêmicos, tais como interferona alfa e fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha* [TNF- $\alpha$ ]).<sup>10,11</sup> Estes mediadores promoveriam aumento da lipólise nos tecidos periféricos como também da síntese hepática de triglicerídios e lipoproteínas de muito baixa densidade (*very low density lipoprotein* [VLDL]). A diminuição do HDL-c e do LDL-c seria explicada pela perda de peso e piora do estado nutricional desses pacientes, além do aumento do catabolismo dessas partículas, sobretudo do HDL-c, encontrado nos estados pró-inflamatórios (B).<sup>10</sup> Nesses estados, ocorrem não apenas diminuição, mas principalmente alterações importantes na composição e funções do HDL, tais como aumento da proporção de pré-beta-HDL (pequenas e pobres em colesterol) sobre as alfa-1-HDL (grandes e ricas em colesterol),<sup>12</sup> diminuição da apolipoproteína A1 (apoA1),<sup>13</sup> presença da proteína sérica amiloide A (PSAA) em substituição à apoA1 e aumento da fosfolipase A2. A presença da PSAA como principal componente proteico das HDL encontradas nos estados inflamatórios contribui não apenas para perda da função anti-inflamatória dessa partícula, mas também para diminuição, de modo substancial, de sua capacidade de remover colesterol das células periféricas (efluxo de colesterol) pelo sistema ABCA-1 (*ATP binding cassette transporter A1*) (A). Considera-se este último uma etapa importante no transporte reverso de colesterol e no papel antiaterogênico do HDL.<sup>13</sup>

Em seu conjunto, tais alterações configuram um estado pró-aterogênico, em vários aspectos semelhante ao encontrado em pacientes com síndrome metabólica ou doença cardiovascular estabelecida<sup>12</sup> (Quadro 1). A adição das medicações antirretrovirais apenas agrava essas alterações (A).

## Medicamentos antirretrovirais e dislipidemias

Em recente estudo de metanálise, Nduka *et al.*<sup>14</sup> analisaram 51 estudos observacionais envolvendo 37.110 indivíduos portadores do HIV com e sem exposição às DAR e concluíram que o uso das DAR foi associado a um expressivo aumento de colesterol total, LDL-colesterol e triglicerídeos. Essa associação foi encontrada apenas nos estudos nos quais a exposição às DAR foi superior a 1 ano e também se mostrou mais evidente nos estudos realizados em países com alta renda *per capita* quando comparados àqueles conduzidos em países com baixa ou moderada renda *per capita*. Esses achados reforçam

**Quadro 1** Alterações dos lipídios e das lipoproteínas encontradas com mais frequência em indivíduos HIV-positivos sem DAR.

Alterações	Fisiopatogenia	Nível de evidência
↓ Colesterol total	Resultante da queda de LDL e HDL	A
↓ LDL	Piora do estado nutricional e aumento do catabolismo em estados pró-inflamatórios	B
↓ HDL	Piora do estado nutricional e aumento do catabolismo por substituição do HDL normal por HDL de fase aguda, com substituição da apoA1 por PSAA (substância amiloide A). Aumento da proporção pré-beta/alfa-1-HDL	A
↑ Triglicerídios	Aumento da síntese hepática de VLDL resultante de maior lipólise periférica e aporte de ácidos graxos ao fígado, além da diminuição do catabolismo pela lipoproteína lipase	A

a hipótese de que a dislipidemia induzida pelas DAR envolve, além da exposição às medicações, uma complexa interação de fatores genéticos e ambientais.

Dentre as principais classes de DAR, os inibidores de proteases (IP) (lopinavir + ritonavir = fosamprenavir + ritonavir e lopinavir + ritonavir > darunavir + ritonavir e atazanavir + ritonavir) são os mais envolvidos no desenvolvimento de dislipidemia, seguidos pelos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITR) (estavudina > zidovudina > abacavir) e pelos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) (efavirenz) (A).<sup>3</sup> Além das alterações nos níveis plasmáticos de colesterol e triglicerídios, ocorrem alterações na composição e funcionalidade das lipoproteínas, como aumento na proporção de LDL pequenas e densas, Lp(a) e apo CIII.<sup>10</sup> Os IP contribuem para o aumento da resistência à insulina por: (1) diminuírem a captação de glicose pelo tecido adiposo,<sup>15</sup> (2) diminuírem o catabolismo da VLDL pela lipase periférica e aumentarem sua síntese pelo fígado<sup>16</sup> e (3) induzirem disfunção mitocondrial (B).<sup>17</sup> Os IP, juntamente com os NITR, inibem a DNA polimerase mitocondrial, levando à depleção do DNA mitocondrial e à disfunção na cadeia respiratória. O polimorfismo dos genes da ApoCIII e da ApoA5 está envolvido no desenvolvimento de hipertrigliceridemia, assim como dieta hipercalórica e sedentarismo (A).<sup>18</sup>

## Vírus da imunodeficiência humana e diabetes mellitus

Considerando que a infecção pelo HIV, antes mesmo da exposição às DAR, promove um estado de inflamação crônica, dislipidemia e lipodistrofia, seria esperado que os indivíduos portadores do HIV apresentassem maior risco de desenvolver DM quando comparados à população-controle. Entretanto, os estudos epidemiológicos que avaliaram essa questão não con-

firaram essa hipótese, e concluíram que a infecção pelo HIV *per se*, sem exposição às DAR, não se mostrou fator de risco para o desenvolvimento de DM.<sup>19-22</sup> Por outro lado, o uso das DAR revelou-se um importante fator de risco para o desenvolvimento de pré-diabetes e DM.<sup>22-24</sup>

Em um estudo de coorte com indivíduos HIV-positivos com lipodistrofia, Hadigan *et al.*<sup>23</sup> demonstraram que aproximadamente 1/3 dos pacientes apresentavam intolerância à glicose e 7%, diabetes não diagnosticado. Em outro estudo, De Wit *et al.*<sup>25</sup> verificaram incidência de DM de 5,7 em mil indivíduos por ano em uma população, em sua maioria, masculina (73%), composta de adultos jovens (38 anos) e com índice de massa corporal (IMC) normal (23 kg/m<sup>2</sup>). Concluíram que a exposição às DAR, em especial estavudina e zidovudina, foi fator de risco importante para o desenvolvimento de DM. Entretanto, não houve população-controle no estudo e não foi possível determinar se a infecção pelo HIV sem o uso das medicações foi suficiente para elevar o risco de DM.

Em relação às diversas classes de DAR e o risco de DM, vários autores avaliaram essa questão. Tien *et al.*<sup>26</sup> constataram aumento na incidência de diabetes pela infecção pelo HIV apenas nos indivíduos HIV-positivos com exposição cumulativa aos NITR, mas não aos IP ou aos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN). Outros autores demonstraram aumento da incidência de DM pela exposição ao indinavir, saquinavir, estavudina e didanosina, assim como ao aumento da relação cintura-quadril, IMC e à lipodistrofia periférica.<sup>21,27</sup> Mais recentemente, Achhra *et al.*<sup>24</sup> verificaram aumento de incidência de DM após 1 ano de exposição às DAR.

Baseados nesses estudos, parece inequívoco que a exposição às DAR está envolvida no aparecimento de DM (A). Dentre os fatores que podem explicar esses achados, podemos destacar: (1) ganho de peso após o início do tratamento;<sup>24</sup> (2) queda na expressão do transportador de glicose 4 (GLUT4)<sup>28</sup> e na liberação de insulina pela célula beta<sup>29</sup> induzida pelos IP; (3) disfunção mitocondrial e RI induzida pelos NITR, particularmente a estavudina e a zidovudina;<sup>30</sup> (4) aumento da proteína C reativa (PCR) e do fator de necrose tumoral (TNF).<sup>31</sup>

## Vírus da imunodeficiência humana e lipodistrofia

A lipodistrofia associada ao HIV (LAHIV), encontrada em homens e mulheres HIV-positivos sob terapia antirretroviral, é uma síndrome que envolve lipoatrofia (perda do tecido adiposo subcutâneo em membros superiores, inferiores e na face), lipo-hipertrofia (aumento do tecido adiposo troncular e lipomatose dorsocervical), ou ainda a combinação de ambos, denominada redistribuição do tecido adiposo.<sup>32,33</sup> O diagnóstico baseia-se na percepção do próprio paciente e confirma-se por exame médico com ou sem o auxílio de exames complementares, como tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética ou DEXA.<sup>33</sup> Entretanto, a concordância entre o relato do paciente e a confirmação pelo médico pode variar de 98%<sup>34</sup> a 50%,<sup>35</sup> conforme diferentes estudos.

Além desse aspecto, fatores como medicações utilizadas, tempo de exposição às mesmas, critérios de seleção e estado nutricional dos pacientes, ou mesmo classe social a que pertencem, contribuem para explicar as consideráveis diferenças nos

estudos de prevalência de LAHIV, variando de 8 a 84%.<sup>32,33</sup> No Brasil, essa prevalência tem variado de 32,4 a 64%,<sup>36-40</sup> condizente com a média encontrada na literatura, da ordem de 42%.<sup>32</sup>

A LAHIV está frequentemente associada a hipertrigliceridemia, hipotalipoproteinemia (baixo HDL-colesterol), resistência à insulina, DM e aumento do risco cardiovascular. Embora não completamente esclarecida, acredita-se que a elevação plasmática de citocinas pró-inflamatórias como PCR, fator de necrose tumoral e interleucina 6 esteja envolvida em sua fisiopatogenia.<sup>3</sup> Além disso, tempo de infecção pelo HIV, idade, sexo feminino e exposição aos IP e aos NITR são considerados fatores predisponentes para o desenvolvimento da LAHIV. Os IP são considerados lipotóxicos por inibirem a diferenciação de pré-adipócito em adipócito, reduzirem o acúmulo de gordura e aumentarem a apoptose nessas células, contribuindo para o aumento da resistência à insulina. Acredita-se que os NITR promovam a lipoatrofia pela sua toxicidade sobre a função mitocondrial, diminuindo a transcrição do DNA mitocondrial pela inibição da DNA polimerase.<sup>33,41</sup>

## Tratamento

### Dieta e exercício

A atividade física aeróbica diminui, de maneira significativa, a RI, a dislipidemia e a intolerância à glicose, além de contribuir para a redução da gordura troncular. Deve-se orientar indivíduos com hipertrigliceridemia a consumir dieta pobre em gordura e carboidratos livres, além de evitar o uso de álcool.<sup>10</sup>

### Drogas antirretrovirais

A mudança do esquema terapêutico configura-se como a principal abordagem na LAHIV, associada ou não à dislipidemia.<sup>33</sup> Nesta condição, a suspensão dos IP está associada à melhora da dislipidemia, da RI e da hiperglicemia;<sup>42</sup> porém, no que diz respeito à lipodistrofia, alguns estudos relataram melhora<sup>42</sup> e outros não.<sup>43,44</sup> As classes dos NITR e dos ITRNN induzem menos dislipidemia que os IP; entretanto, na mudança do esquema terapêutico, deve-se considerar a possibilidade de interação medicamentosa e, ainda, a eficácia em inibir replicação viral (B).<sup>10</sup>

### Hipolipemiantes

Os consensos para o tratamento dos riscos cardiovasculares nos portadores do HIV seguem os mesmos critérios da população geral,<sup>45</sup> bem como o uso de estatina nessa população, que se revelou igualmente eficaz na prevenção primária de DCV.<sup>46</sup> Entretanto, é importante ressaltar algumas peculiaridades:

- As estatinas, principais fármacos no tratamento da hipercolesterolemia e da aterosclerose, devem ser prescritas com redobrado cuidado, por causa da interação com as DAR, sobretudo os IP. Ambas são metabolizadas pelo citocromo P-450 3A4 (CYP3A4) e os IP, ao inibirem a atividade do CYP, contribuem para aumentar a toxicidade das estatinas. Neste caso, deve-se preferir as estatinas que dependem menos dessa via de metabolização, como fluvastatina, pravastatina ou atorvastatina e rosuvastatina em baixas doses. Outra alternativa seria a troca do IP por outra classe de fármacos, como ITRNN, quando possível<sup>8</sup>

- Os fibratos promovem redução da trigliceridemia em até 50% e podem reduzir LDL-c em até 25%. Sua associação com estatina eleva o risco de hepatotoxicidade e rabdomiólise, em especial a associação estatina-genfibrozila. Quando necessária, a associação pravastatina-fenofibrato demonstrou ser eficaz e relativamente segura. Contudo, recomenda-se monitoramento das transaminases e creatinofosfoquinase.<sup>3,10</sup>
- O ezetemibe reduz a absorção intestinal de colesterol, sem ser metabolizado pelo CYP3A4. Constitui uma alternativa aos casos de intolerância às estatinas ou, em associação a essas, na hipercolesterolemia grave. Quando usado de forma isolada, reduz LDL-c em aproximadamente 20%
- O ácido nicotínico é eficaz na redução da hipertrigliceridemia, contribuindo para o aumento de HDL-c. Entretanto, tem baixa tolerabilidade e eleva a RI, colaborando para o aparecimento de DM (B).<sup>10</sup> Apesar do efeito favorável sobre o perfil das lipoproteínas, não foi demonstrado benefício na prevenção de DCV na população geral.<sup>47</sup>

## Sensibilizadores de insulina

### Metformina

Diminuiu a RI e a gordura visceral em alguns estudos,<sup>48</sup> mas não em outros.<sup>49,50</sup> Contribuiu para melhorar o perfil lipídico, com redução da trigliceridemia<sup>48,49</sup> e aumento da fração HDL.<sup>51</sup> Indica-se, nos casos de intolerância à glicose ou DM, porém não é capaz de reverter a lipodistrofia.

### Tiazolidinedionas

Reduzem a RI de forma semelhante à metformina e aumentam a adiponectina.<sup>49</sup> Entretanto, seus efeitos sobre a lipodistrofia são controversos. Alguns autores verificaram discreto aumento na gordura subcutânea periférica,<sup>52,53</sup> não confirmado por outros (B),<sup>54</sup> conforme indica o Quadro 2. Considerações sobre HIV em diabéticos estão no Quadro 3.

Quadro 2 Considerações sobre o tratamento.

Patologia	Medidas não farmacológicas	Medidas farmacológicas
Dislipidemia	Hipertrigliceridemia: dieta pobre em gorduras e carboidratos livres. Evitar uso de álcool Hipercolesterolemia: dieta pobre em colesterol e gordura saturada	Quando necessário, utilizar fibrato Se necessário, utilizar, de preferência, estatinas que não sejam metabolizadas por CYP3A4 (fluvastatina, pravastatina ou rosuvastatina)
DM	Dieta, atividade física e perda de peso (para aqueles com sobrepeso ou obesidade)	Sensibilizadores (metformina e tiazolidinedionas) Se necessário, associar secretagogo
Lipodistrofia	Atividade física	Considerar a troca da medicação antirretroviral

**Quadro 3** Conclusões sobre diabetes *mellitus* em indivíduos HIV-positivos.

Conclusões	Grau de recomendação
Demonstrou-se aumento da incidência e/ou prevalência de DM em indivíduos HIV-positivos expostos à terapia com medicação antirretrovirais	<b>A</b>
Apesar de plausível, não se demonstrou que a simples infecção pelo vírus HIV (sem o uso de fármacos) eleve o risco de desenvolver DM nesses indivíduos	<b>B</b>
Os indivíduos HIV-positivos apresentam risco cardiovascular aumentado quando comparados à população-controle, entretanto o tratamento dos fatores de risco tradicionais (diabetes <i>mellitus</i> , dislipidemia, hipertensão e tabagismo) associado ao uso de medicações antirretrovirais com menos efeitos colaterais têm contribuído para a redução substancial desse risco	<b>A</b>

## Referências bibliográficas

- Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC *et al.* Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$  500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol.* 2012;41:433-45.
- Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2012;13:453-68.
- Hemkens LG, Bucher HC. Novel therapeutic concepts in HIV infection and cardiovascular disease *European Heart Journal.* 2014; 35:1373-81.
- Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E *et al.* Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest.* 1994; 24:416-20.
- Friss-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiébault R, Kirk O, d'Arminio Monforte A *et al.* Cardiovascular risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003; 17:1170-93.
- Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD. HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Sep;43(1):27-34.
- Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C *et al.* Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014;384:241-48.
- Boccard F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M *et al.* HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Feb 5;61(5):511-23.
- Baker JV, Lundgren JD. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J.* 2011 Apr; 32(8):945-51.
- Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:787-96.
- Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato MC. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 25: 312-21.
- Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV *et al.* Protease inhibitor-based HAART, HDL and CHD-risk in HIV-infected patients. *Atherosclerosis.* 2006; 184:72-7.
- Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2005;46:389-403.
- Nduka C, Sarki A, Uthman O, Stranges S. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;199:307-18.
- Flint OP, Noor MA, Hruz PW, Hvlemon PB, Yarasheski K *et al.* The role of protease inhibitors in the pathogenesis of HIV associated lipodystrophy: cellular mechanisms and clinical implications. *Toxicol Pathol.* 2009;37:65-77.
- Shahmanesh M, Das S, Stolinski M, Shojaee-Moradie F, Jackson NC, Jefferson W *et al.* Antiretroviral treatment reduces very-low-density lipoprotein and intermediate-density lipoprotein apolipoprotein B fractional catabolic rate in human immunodeficiency virus-infected patients with mild dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:755-60.
- Carpentier A, Patterson BW, Uffelman KD, Salit I, Lewis GF. Mechanism of highly active anti-retroviral therapy-induced hyperlipidemia in HIV-infected individuals. *Atherosclerosis.* 2005; 178:165-72.
- Bonnet E, Genoux A, Bernard J, Fauvel J, Massip P, Perret B. Impact of genetic polymorphism on the risk of lipid disorders in patients on anti-HIV therapy. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45:815-21.
- Brar I, Shuter J, Thomas A, Daniels E, Absalon J. A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-infected antiretroviral-naïve individuals versus individuals in the National Health and Nutritional Examination Survey cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:66-71.
- Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC *et al.* HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS.* 2009; 23:1227-34.
- Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population based cohort study. *PLoS One* 2012;7:e44575.
- Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA *et al.* Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1179-84.
- Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C *et al.* Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:130-9.
- Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C *et al.* Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study. *HIV Medicine* 2015; in press DOI: 10.1111/hiv.12294.
- De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C *et al.* Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients – The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (DAD) study. *Diabetes Care.* 2008;31:1224-9.
- Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J *et al.* Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS.* 2007;21:1739-45.
- Capeau J, Bouteloup V, Katlama C *et al.* Ten-year diabetes incidence in 1,046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment: the ANRS CO8 APROCO-COPILOTE cohort. *AIDS.* 2012;26: 303-14.

28. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem.* 2000; 275: 20251-4.
29. Koster JC, Remedi MS, Qiu H, Nichols CG, Hruz PW. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes.* 2003; 52:1695-700.
30. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM *et al.* Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:E1666-73.
31. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care.* 2010;33:2244-9.
32. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4845-56.
33. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehte S. HIV/AIDS and lipodystrophy: Implications for clinical management in resource-limited settings. *Journal of the International AIDS Society.* 2015; 18:19033.
34. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Christolm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet.* 1999; 353:2093-9.
35. Miller J, Carr A, Smith D, Emery S, Law MG, Grey P *et al.* Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS.* 2000; 14:2406-07.
36. Ceccato MG, Bonolo PF, Souza Neto AI, Araújo FS, Freitas MI. Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2011 Nov; 44(11):1177-83.
37. Signorini DJ, Monteiro MC, Andrade Mde F, Signorini DH, Eyer-Silva Wde A. What should we know about metabolic syndrome and lipodystrophy in AIDS? *Rev Assoc Med Bras.* 2012 Jan-Feb;58(1):70-5.
38. Arruda Jr ER, Lacerda HR, Moura LC, Albuquerque MF, Miranda Filho DB, Diniz GT, Albuquerque VM, Amaral JC, Monteiro VS, Ximenes RA. Profile of patients with hypertension included in a cohort with HIV/AIDS in the state of Pernambuco, Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Oct;95(5):640-7.
39. Diehl LA, Dias JR, Paes AC, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, Wiechmann SL, Carrilho AJ. Prevalence of HIV-associated lipodystrophy in Brazilian outpatients: relation with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Jun;52(4):658-67.
40. Alves MD, Brites C, Sprinz E. HIV-associated lipodystrophy: a review from a Brazilian perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2014;10:559-66.
41. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(3):716-23.
42. Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS.* 1999; 13:805-10.
43. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS.* 1998; 12:F37-9.
44. Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, Bianchi L, Buirra E *et al.* Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1266-73.
45. Lichtenstein KA, Armon C, Bucharcz K, Chmiel JS *et al.* Provider compliance with guidelines for management of cardiovascular risk in HIV-infected patients. *Prev Chronic Dis.* 2013;10:120083.
46. Lang S, Lacombe JM, Mary-Krause M, Partisani M *et al.* Is impact of statin therapy on all-cause mortality different in HIV-infected individuals compared to general population? results from the FHDH-ANRS CO4 Cohort. *PLoS One.* 2015 Jul 22;10(7): e0133358.
47. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W, AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011 Dec 15; 365(24):2255-67.
48. Hadgan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: randomized controlled trial. *JAMA.* 2000; 284:472-7.
49. van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, op't Roodt J, Joven J, Rabelink TJ *et al.* Comparisons of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:337-46.
50. Kohli R, Shevitz A, Gorbach S, Wanke C. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. *HIV Med.* 2007;8:420-6.
51. Diehl LA, Fabris BA, Barbosa DS, Faria EC, Wiechmann SL, Carrilho AJF. Metformin increases HDL3-cholesterol and decreases subcutaneous truncal fat in nondiabetic patients with HIV-associated lipodystrophy. *AIDS Patient Care and STDs.* 2008; 22:779-86.
52. Mulligan K, Yang Y, Wininger DA, Koletar SL, Parker RA *et al.* Effect of metformin and rosiglitazone in HIV-infected patients with hyperinsulinemia and elevated waist hip ratio. *AIDS.* 2007;21:47-57.
53. Slama L, Lanoy E, Valantin MA, Bastard JP, Chemak A *et al.* Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir Ther.* 2008; 13:67-76.
54. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D *et al.* No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 363:429-38.

# Depressão | Diagnóstico e Conduta

## Introdução

A avaliação da depressão é difícil em razão da fronteira imprecisa, e às vezes arbitrária, entre as formas clínicas, subclínicas e não patológicas. Essa dificuldade atinge o seu ápice quando se trata de um paciente com doença clínica. Nesse caso, essas distinções se tornam ainda mais problemáticas, porque há uma base real para o sentimento de tristeza associado a uma doença clínica grave e, sobretudo, crônica e incapacitante. No caso, por exemplo, de um paciente diabético, já quase cego e com insuficiência renal, muitas vezes é difícil saber se o seu pessimismo acerca do futuro é uma resposta realista à sua situação de vida ou a manifestação de um transtorno depressivo.<sup>1</sup>

Embora seja importante fazer a distinção entre transtorno depressivo e sintomas depressivos, acredita-se que há alguma similaridade, se não um *continuum*, entre a depressão clínica e a subclínica. Se nos limitássemos exclusivamente aos transtornos psiquiátricos dentro dos critérios definidos, teríamos de excluir estados subclínicos de disforia e estresse vivenciados por pacientes que se beneficiariam de uma intervenção terapêutica.<sup>1</sup>

Em geral, quando se fala de depressão, faz-se referência ao transtorno depressivo maior (TDM), que é um transtorno psiquiátrico com critérios diagnósticos bem definidos, segundo a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5),<sup>2</sup> que estão resumidos no Quadro 1.

No contexto de uma doença clínica, o médico tem de diferenciar sintomas de depressão maior não apenas daqueles de transtorno de ajustamento e de reação normal à doença, mas também daqueles que são manifestação direta da própria doença clínica.<sup>1</sup>

Diversos estudos comprovam a associação entre depressão e diabetes,<sup>3-12</sup> (nível de evidência 1A, grau de recomendação A). Há fortes evidências de que a depressão em pessoas com diabetes aumenta o risco de complicações. A depressão tem sido associada à hipoglicemia,<sup>3</sup> a complicações relacionadas com o diabetes,<sup>13</sup> bem como à percepção das limitações funcionais decorrentes do diabetes<sup>14</sup> (nível de evidência 2B, grau de recomendação B). Um estudo brasileiro avaliou pacientes diabéticos tipo 2 e encontrou não apenas elevada prevalência de depressão, mas também correlação positiva entre a gravidade do quadro depressivo e a gravidade da polineuropatia diabética distal simétrica<sup>15</sup> (nível de evidência 1B, grau de recomendação A).

A depressão passou a ser estudada como um dos possíveis fatores etiológicos do diabetes<sup>16</sup> e alguns estudos evidenciaram que a depressão prediz a ocorrência posterior da doença.<sup>17,18</sup> Na população geral, a depressão é responsável por piora na

morbidade e na mortalidade, mesmo na ausência de diabetes<sup>19</sup> (nível de evidência 1A, grau de recomendação A).

Um estudo demonstrou que a depressão seria um importante fator de risco para doenças micro e macrovasculares, perda da autonomia e até mesmo mortalidade pelo diabetes<sup>20</sup> (nível de evidência 2A, grau de recomendação B). A partir dessa análise, também foi postulada a existência de um efeito sinérgico entre a depressão e o diabetes, ou seja, o resultado das duas condições juntas seria maior do que apenas o somatório dos seus efeitos<sup>21</sup> (nível de evidência 2A, grau de recomendação B). Outro estudo avaliou que os hábitos de vida (exercícios, controle do peso corporal e tabagismo) explicam uma parte considerável da associação entre depressão e controle glicêmico em diabéticos tipo 2 ao longo de 5 anos<sup>22</sup> (nível de evidência 2B, grau de recomendação B). A presença de depressão tem impacto negativo sobre o controle metabólico e, por outro lado, um mau controle metabólico pode piorar a depressão.<sup>23</sup>

Uma extensa literatura enfatiza os riscos dessa comorbidade. Embora uma correlação causal entre essas relações não tenha sido até agora comprovada, sua consistência tem justificado um intenso empenho para identificar e tratar a depressão em pacientes diabéticos, com a presunção de que isso contribuiria para um melhor prognóstico da doença. Estudos recentes, no entanto, sugerem um quadro mais complicado e colocam em dúvida esse pensamento<sup>4,5,8-12,22,24-26</sup> (nível de evidência 1A, grau de recomendação A).

Embora haja pesquisas que apontem uma prevalência de transtorno depressivo maior em diabéticos adultos, duas ou três vezes mais do que na população em geral, estudos mais recentes, que usam como critério diagnóstico entrevistas estruturadas, sugerem um aumento de prevalência de 9 a 60%, dependendo do método de *screening*.<sup>23</sup> Mais comum do que o transtorno depressivo é o estresse emocional provocado pela doença (a reação emocional negativa ao diagnóstico, as ameaças de complicações, as demandas de autocuidado, provedores não responsivos e/ou falta de suporte nas relações interpessoais).<sup>27,11</sup>

Sintomas de depressão, como humor deprimido, diminuição do interesse, perda de energia, dificuldade de concentração, mas que não preenchem os critérios para o TDM, são bastante comuns entre pacientes diabéticos e estão associados a uma diminuição do autocuidado. Além disso, o aumento do risco de complicações e mortalidade precoce não é limitado apenas àqueles com TDM, mas também se estende aos que apresentam sintomas de depressão subsindrômicos. Isso sugere mais uma relação crescente entre a gravidade dos sintomas depressivos e um pior prognóstico do diabetes do que um efeito da depressão *per se*.<sup>27</sup>

**Quadro 1** Critérios diagnósticos para episódio depressivo maior, segundo o DSM-5.

<b>A</b>	<p>Se no mínimo cinco dos sintomas abaixo estiverem presentes durante o período de 2 semanas e representarem uma alteração a partir do padrão de funcionamento anterior, sendo pelo menos um dos sintomas (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer. Não correlacionar sintomas próprios de uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor</p> <p>(1) Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por terceiros (p. ex., chora muito). Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável</p> <p>(2) Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros)</p> <p>(3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (p. ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês) ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Em crianças, considerar incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperados</p> <p>(4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias</p> <p>(5) Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)</p> <p>(6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias</p> <p>(7) Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente)</p> <p>(8) Capacidade reduzida de pensar ou de concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)</p> <p>(9) Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio</p>
<b>B</b>	Os sintomas causam um estresse clinicamente significativo ou um comprometimento no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes
<b>C</b>	O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou outra condição médica
<b>B</b>	A ocorrência de um episódio depressivo maior não é melhor explicado por um transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou outro transtorno específico ou inespecífico dentro do espectro da esquizofrenia ou outro transtorno psicótico
<b>E</b>	Nunca teve um episódio maníaco ou hipomaníaco

As evidências de uma relação longitudinal entre TDM e hiperglicemia ao longo do tempo são mínimas, e mudanças em um deles não parecem, longitudinalmente, estar associadas a mudanças no outro. Inúmeros estudos mostram efeitos positivos da melhora da depressão em pacientes diabéticos, mas evidências mostrando um benefício glicêmico são, na melhor das hipóteses, raras.<sup>9,12,26,27</sup>

Há uma considerável confusão entre TDM, estresse emocional relacionado com o diabetes e sintomas depressivos. Um enfoque limitado à identificação do TDM pode restrin-

gir a capacidade de lidar com o estresse ligado ao diabetes. Embora não se possa negar o papel da depressão em pacientes diabéticos, essa abordagem focada apenas na identificação e no tratamento desse transtorno pode não melhorar o prognóstico do paciente diabético, a menos que sejam incorporadas estratégias dirigidas não só ao TDM, mas também à doença crônica. Sugere-se um modo de tratar alternativo no qual se compreenda que lidar com a experiência de ter diabetes requer uma abordagem específica para avaliação e tratamento.<sup>27</sup>

O modelo conceitual atual, de forma implícita ou explícita, baseia-se no corrente entendimento de que o estresse emocional do diabetes é um diagnóstico psiquiátrico – TDM. Contudo, a maioria dos estudos se baseia em questionários de autoavaliação que analisam sintomas de estresse que, frequentemente, têm apenas uma fraca associação aos critérios diagnósticos para o TDM. Com isso, eles podem indevidamente “patologizar” o estresse do paciente diabético.<sup>27</sup>

Os pacientes diabéticos que apresentam sintomas depressivos e/ou estresse emocional podem, portanto, ser indevidamente classificados como tendo TDM, especialmente quando questionários de autoavaliação são usados. Por exemplo: 70% dos pacientes diabéticos com elevados escores de sintomas depressivos não preenchem os critérios para o TDM com base em uma entrevista clínica estruturada. A abordagem baseada apenas em sintomas independentes do contexto (p. ex., diabetes, perda de emprego, dor, insegurança, incapacitação etc.) pode ofuscar a grande heterogeneidade dos quadros com sintomas depressivos e/ou estresse emocional. Esse modelo corrente de diagnóstico de TDM ignora o contexto e, quando aplicado ao paciente diabético, leva a subavaliação e subvalorização do impacto emocional provocado pela doença crônica na explicação dos sintomas emocionais. A importância do comprometimento funcional, em particular, bem como de fatores contribuintes para o estresse na doença crônica, tem um forte suporte empírico.<sup>27</sup>

A aplicação desse modelo tem implicação na terapêutica, levando a uma abordagem limitada de tratamento da depressão clínica, que pode não ser apropriada para a maioria dos pacientes com estresse emocional. Por isso, aplicar os tratamentos existentes para o TDM para a maior parte dos pacientes diabéticos que estejam experimentando estresse relacionado com a doença ou com sintomas depressivos pode ser pouco adequado e ineficaz. Portanto, a intervenção terapêutica não deve visar apenas ao tratamento da depressão (remissão ou melhora clínica do TDM com antidepressivos e/ou psicoterapia), mas também abordar e lidar com o estresse provocado pelos problemas de conviver com o diabetes.

Uma abordagem abrangente da depressão no diabetes, bem como do estresse emocional, requer várias mudanças na maneira de tratar o paciente diabético. Primeiro, o estresse emocional deve ser considerado um componente comum da experiência do paciente, e não uma comorbidade. Segundo, devido às influências recíprocas entre estresse emocional e autocuidado no diabetes, o estresse pode indicar um aumento do risco de mau resultado terapêutico. A intervenção não deve focar apenas o tratamento da depressão, mas também o estresse provocado pela doença, seu tratamento e possíveis complicações e limitações funcionais. Compreender os fatores relacionados com o diabetes que geram



estresse emocional é crucial para o desenvolvimento de intervenções adequadas e com maior chance de sucesso.<sup>27</sup>

Os níveis de estresse podem variar consideravelmente ao longo do tempo, seguindo ou precedendo mudanças nas condições do diabetes, e devem ser avaliados regularmente, como parte de um cuidado permanente e compreensivo da doença.

Embora haja instrumentos de *screening* para estresse relacionados com diabetes, uma entrevista clínica versando sobre o estresse pode ser a abordagem mais sensível e efetiva. Ela evita falsos-positivos e excessiva “patologização” do estresse sem caracterizar um transtorno psiquiátrico, o que ocorre com muitos instrumentos para detectar o TDM, e permite uma avaliação do contexto que possa explicar os estresses que venham a ser relatados. Enquanto os antidepressivos são provavelmente ineficazes na maioria dos casos de estresse, a atividade física, as abordagens psicoterápicas e os grupos de

discussão com a equipe encarregada do tratamento do diabetes podem ser extremamente eficazes.

Por outro lado, dadas as implicações da comorbidade entre depressão e diabetes, é imprescindível a avaliação cuidadosa da sua ocorrência nos pacientes diabéticos. Considerando todos esses fatores já assinalados, o tratamento da depressão em comorbidade com o diabetes é considerado essencial.<sup>23</sup> Infelizmente, estudos demonstram que a depressão é subdiagnosticada, em especial nos pacientes com diabetes. Estima-se que apenas um terço dos diabéticos com depressão receba diagnóstico adequado.<sup>28</sup> É importante ressaltar que, apesar disso, o diagnóstico e o tratamento adequados podem levar à remissão do quadro depressivo e, por sua vez, à diminuição dos riscos de morbidade e mortalidade.

Um resumo das principais medicações utilizadas e de suas doses habituais pode ser visto no Quadro 2.<sup>29</sup>

Quadro 2 Principais antidepressivos disponíveis no Brasil.

Classe do medicamento e princípio ativo	Dose média habitual para adultos (mg/dia)	Sedação	Ação anticolinérgica	Hipotensão ortostática
<b>Antidepressivos tricíclicos (ADTs)<sup>A</sup></b>				
Imipramina	150 a 200	Moderada	Moderada	Alta
Amitriptilina	150 a 200	Alta	Muito alta	Moderada
Nortriptilina	75 a 100	Moderada	Moderada	Menor dos ADTs
Clomipramina	150 a 200	Alta	Alta	Baixa
<b>Antidepressivo tetracíclico<sup>A</sup></b>				
Maprotilina	150 a 200	Moderada	Moderada	Baixa
<b>Inibidor da monoamina oxidase (IMAO)</b>				
Tranilcipromina	30	–	Muito baixa	Alta
<b>Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)</b>				
Fluoxetina	20 a 60	Muito baixa	Nenhuma	Muito baixa
Paroxetina	20 a 40	Baixa	Baixa	Nenhuma
Sertralina	100 a 150	Baixa	Nenhuma	Nenhuma
Citalopram	20 a 40	Baixa	Nenhuma	Nenhuma
Fluvoxamina	50 a 150	Baixa	Nenhuma	Nenhuma
Escitalopram	10 a 20	Baixa	Nenhuma	Nenhuma
<b>Inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN)</b>				
Venlafaxina	75 a 225	Baixa	Muito baixa	Muito baixa <sup>B</sup>
Desvenlafaxina	50 a 200	Baixa	Muito baixa	Muito baixa
Duloxetina	60	Baixa	Muito baixa	Muito baixa
<b>Inibidor de recaptação de dopamina e norepinefrina</b>				
Bupropiona <sup>C</sup>	150 a 300	Baixa	Muito baixa	Muito baixa
<b>Inibidor seletivos de recaptação de norepinefrina (NARI)</b>				
Reboxetina <sup>D</sup>	8 a 10	Muito baixa	Muito baixa	Muito baixa
<b>Antidepressivo noradrenérgico e serotoninérgico específico (NASSA)</b>				
Mirtazapina	30 a 45	Alta	Moderada	Baixa
<b>Inibidor da recaptação de serotonina e antagonista de serotonina (SARI)</b>				
Trazodona <sup>E</sup>	150 a 400	Alta	Muito baixa	Moderada

Adaptado e atualizado da Ref. 29.

A: Todos os antidepressivos cíclicos apresentam elevado potencial arritmogênico.

B: A venlafaxina causa aumento da pressão arterial dose-dependente em alguns indivíduos.

C: A bupropiona reduz significativamente o limiar convulsivo, devendo ser evitada em pacientes com histórico de síncope e convulsões.

D: Estudo de revisão sistemática e metanálise concluiu que a reboxetina é um antidepressivo ineficaz e potencialmente danoso para o paciente.<sup>30</sup>

E: A trazodona está associada a arritmias cardíacas e priapismo.

## Conduta terapêutica

A depressão, nos casos leves e moderados, pode ser tratada pelo médico não psiquiatra, a exemplo de outras patologias não complicadas (p. ex., hipertensão arterial leve). No entanto, casos de episódios depressivos graves, depressão com sintomas psicóticos, risco de suicídio e história de transtorno bipolar do humor devem ser encaminhados ao psiquiatra para avaliação e conduta<sup>28</sup> (nível de evidência 2A, grau de recomendação A). Além disso, sempre que o profissional não se sentir capaz de conduzir o tratamento do paciente ou após duas tentativas sem sucesso de tratamento da depressão, é indicada a consultoria de um psiquiatra ou o encaminhamento do paciente<sup>28</sup> a um profissional dessa área (nível de evidência 2A, grau de recomendação A).

Atualmente, existem mais de 30 psicofármacos com eficácia comprovada no tratamento de episódios depressivos. Os antidepressivos são divididos por mecanismo de ação em diferentes classes, sendo as principais: tricíclicos (ADT) e tetracíclicos; inibidores da monoamina oxidase (IMAO); inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS); inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN); inibidores de recaptação de dopamina e norepinefrina; inibidores seletivos de recaptação de norepinefrina; antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (NASSA); e inibidores da recaptação de serotonina e antagonistas de serotonina (SARI).

De acordo com as diretrizes da Associação Americana de Psiquiatria<sup>31</sup> e com as Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão,<sup>32</sup> três fatores são fundamentais para a escolha de um antidepressivo: eficácia comprovada no tratamento dos sintomas depressivos; preferência do paciente e perfil de efeitos colaterais; e interações medicamentosas e tolerabilidade da medicação (nível de evidência 1A, grau de recomendação A). Cabe ressaltar que, com relação à eficácia antidepressiva, os antidepressivos são considerados equivalentes.

Seguindo as diretrizes supracitadas, os ISRS são considerados os psicofármacos de primeira linha no tratamento de episódios depressivos, dados sua eficácia comprovada, tolerabilidade e facilidade de emprego, por conta de efeitos colaterais pouco pronunciados e mais bem tolerados, além de custo razoavelmente acessível (nível de evidência 1A, grau de recomendação A). Os IRSN também têm se mostrado seguros, mas há menos dados dando suporte ao uso desses antidepressivos. Deve-se evitar, se possível, os antidepressivos tricíclicos e os IMAO, por causa do aumento de peso e efeito sobre a glicose. Monitorar cuidadosamente a glicose sanguínea e a hemoglobina glicosilada quando o tratamento for iniciado, quando houver mudança de dose e depois da retirada (grau de recomendação A).<sup>33</sup>

É fundamental ressaltar ao paciente que a resposta à medicação antidepressiva ocorre entre a segunda e a quarta semana de uso contínuo da medicação.<sup>23</sup> Dados da literatura demonstram que a melhora nas primeiras semanas de tratamento está associada a maior chance de resposta.<sup>23</sup> Do mesmo modo, a ausência de resposta após 4 semanas de tratamento com uma medicação específica diminui as chances de uma posterior redução de sintomas, embora alguns pacientes venham a apresentar respostas após 6 a 8 semanas de uso da medicação. A duração do tratamento deve compreender três fases: aguda, de continuação e de manutenção, conforme podemos ver na Figura 1.<sup>34</sup>

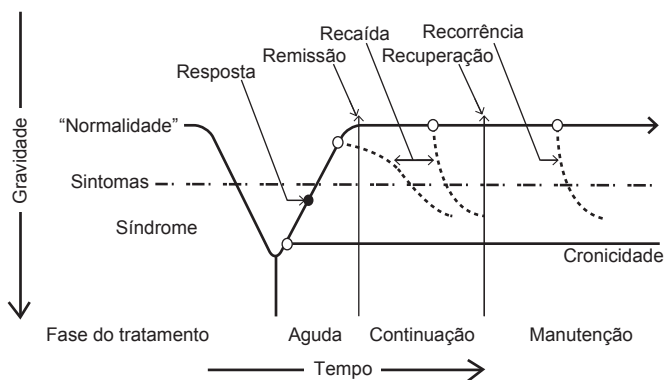


Figura 1 Fases do tratamento antidepressivo.

A fase aguda compreende os primeiros 2 a 3 meses e visa à diminuição dos sintomas depressivos (resposta) ou, idealmente, ao retorno completo ao nível de funcionamento pré-mórbido com completa ausência de sintomas (remissão). A fase de continuação vai até o sexto mês após o início do tratamento e tem como objetivo manter a melhora obtida, evitando novas recaídas de um mesmo episódio depressivo. Os índices de recaída são estimados entre 27 e 50% após 6 meses de tratamento.<sup>4</sup> Se o paciente mantiver a remissão de sintomas ao final da fase de continuação, ele é considerado recuperado do episódio depressivo original.<sup>34</sup> A fase de manutenção tem como objetivo evitar a ocorrência de novos episódios depressivos (recorrência), sendo recomendada aos pacientes que apresentem probabilidades de recorrência<sup>34</sup> (nível de evidência 1A, grau de recomendação A).

A dose de antidepressivos usada nas fases de continuação e de manutenção deve ser a mesma utilizada na fase aguda, já que estudos com doses de manutenção equivalentes à metade das utilizadas na fase aguda demonstraram taxas mais altas de recorrência.<sup>35</sup>

Cabe a ressalva de que um estudo recente acompanhou mais de 160 mil pacientes deprimidos tratados com antidepressivos e concluiu que o uso de doses moderadas a altas por mais de 2 anos está associado ao aumento do risco de surgimento do diabetes. Alguns antidepressivos apresentaram riscos maiores de desenvolver o diabetes a longo prazo: amitriptilina, fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina<sup>23,33,36</sup> (nível de evidência 2A, grau de recomendação B).

O tratamento psicoterápico também é fundamental, sobretudo para os casos de depressão leve. Entre as diferentes formas de psicoterapia, aquelas que possuem estudos controlados e demonstram efetividade no tratamento de episódios depressivos são a psicoterapia cognitiva,<sup>37</sup> a psicoterapia interpessoal<sup>38</sup> e a psicoterapia de solução de problemas,<sup>39</sup> sendo que essas evidências se referem a casos de depressão leves a moderados<sup>34</sup> (nível de evidência 1A, grau de recomendação A). Cabe ao psiquiatra a avaliação da indicação da psicoterapia, bem como o encaminhamento a esse tratamento.

## Efeito dos antidepressivos sobre a glicose e o peso<sup>33</sup>

ISRS. Têm um efeito favorável sobre os parâmetros diabéticos nos pacientes com diabetes tipo 2. A necessidade de insulina pode ser reduzida. O uso da fluoxetina parece estar associa-

do a melhora nos níveis de HbA1c, redução da necessidade de insulina e perda de peso. Esse efeito sobre a sensibilidade à insulina ocorre independentemente do seu efeito sobre o peso. A sertralina pode também reduzir a HbA1c, e o seu efeito sobre o ganho de peso é incomum.<sup>40</sup> Com o uso da paroxetina pode haver ganho de peso em uma significativa minoria.<sup>40</sup> Além disso, evidências apontam que o uso prolongado de ISRS pode provocar um modesto aumento do risco de diabetes.

**Tricíclicos.** Estão associados a aumento do apetite, ganho de peso e hiperglicemia. Em um estudo, a nortriptilina melhorou a depressão, mas piorou o controle glicêmico em pacientes diabéticos. No entanto, a melhora geral da depressão tem um efeito benéfico sobre a HbA1c. O uso a longo prazo de tricíclicos pode aumentar o risco de diabetes.

**IMAO.** Os IMAO irreversíveis (p. ex., tranilcipromina) tendem a causar episódios extremos de hipoglicemia e ganho de peso. Não há dados conclusivos sobre a moclobemida.

**IRSN.** Não parecem alterar o controle glicêmico e têm um impacto mínimo sobre o peso. A duloxetine usada no tratamento da neuropatia diabética tem pouca influência sobre o controle glicêmico. Não há dados em depressão e diabetes. Os dados são limitados sobre a venlafaxina.

**Mirtazapina.** A mirtazapina está associada ao ganho de peso, mas pouco se sabe sobre seus efeitos no diabetes. Ela não parece afetar a tolerância à glicose em pacientes deprimidos sem diabetes.

**Trazodona.** Não há dados, embora se saiba que o ganho de peso é incomum.<sup>33,40</sup>

## Conclusão

O diagnóstico e o tratamento da depressão em pacientes diabéticos são de grande importância, pois evitam consequências negativas, como baixa adesão ao tratamento, sedentarismo, isolamento social, ganho de peso, desinteresse pelo autocuidado, aumento do risco de complicações e consequente piora do prognóstico dessa comorbidade.

Por outro lado, uma abordagem abrangente que distinga depressão clínica de estresse relacionado com a doença e que ofereça suporte emocional e manejo comportamental para o paciente diabético terá maior probabilidade de benefício clínico para a maioria dos pacientes com diabetes.

Quadro 3 Recomendações e conclusões.

Recomendações ou conclusões	Grau de recomendação
Impacto da depressão no paciente diabético	<b>A</b>
Importância do diagnóstico de depressão no diabético	<b>A</b>
Evidência de sinergia entre depressão e diabetes na morbimortalidade	<b>B</b>

(continua)

Quadro 3 Recomendações e conclusões (continua).

Recomendações ou conclusões	Grau de recomendação
Evidência de eficácia e tolerabilidade de antidepressivos ISRS na depressão	<b>A</b>
Evidência de risco de desenvolvimento de diabetes com tratamento antidepressivo	<b>B</b>
Necessidade de tratamento com dose e tempo adequados com antidepressivos	<b>A</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Furlanetto LM, Brasil MA. Conferência clínica – Diagnosticando e tratando depressão no paciente com doença clínica. *J Bras Psiquiatr.* 2006; 55(1):8-19.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE *et al.* The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001; 24:1069-78.
- Renn NA, Feliciano L, Segal DL. The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clinical Psychology Review.* 2011 dec; 31(8):1239-46.
- Wagner G, Icks A, Albers B *et al.* Type 2 diabetes mellitus and depressive symptoms: what is the cause of what? A systematic literature review. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012 mar; 137(11):523-8.
- Snoek FJ, Bremmer MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jun; 3(6):450-60.
- Patel V. A short review on the association between depression and diabetes. *Int J Med Sci Public Health.* 2014; 3(1): 3-5.
- Mezuk B, Heh V, Prom-Wormley E, Kendler KS, Pedersen NL. Association between major depression and type 2 diabetes in midlife: findings from the screening across the lifespan twin study. *Psychosom Med.* 2015 Jun; 77(5):559-66.
- Hessler D, Fisher L, Strycker LA, Arean PA, Bowyer V. Causal and bidirectional linkages over time between depression and diabetes regimen distress in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 May; 108(2):360-6.
- Yu M, Zhang X, Lu F1, Fang L. [Internet] Depression and risk for diabetes: A Meta-analysis. *Can J Diabetes.* 2015 Mar 13. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1499267114007072#>.
- Snoek FJ, Bremmer MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jun; 3(6):450-60.
- Zanoveli JM1, de Moraes H, da Silva Dias IC, Schreiber AK, de Souza CP, da Cunha JM. Depression associated with diabetes: from pathophysiology to treatment. *Curr Diabetes Rev.* 2015 May 15. [Epub ahead of print].
- Lustmann PJ, Anderson RJ, Freedland KE *et al.* Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care.* 2000; 23:934-42.
- De Groot M, Anderson R, Freedland KE *et al.* Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2001; 63:619-30.

15. Moreira RO, Papelbaum M, Fontenelle LF *et al.* Comorbidity of psychiatric disorders and symmetric distal polyneuropathy among type II diabetic outpatients. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40(2):269-75.
16. Rubin RR, Peyrot M. Was Willis right? Thoughts on depression as a cause of diabetes. *Diabetes Metab Res and Rev.* 2002; 18:173-5.
17. Eaton WE, Armenian H, Gallo J *et al.* Depression and risk of onset of type II diabetes: a prospective population-based study. *Diabetes Care.* 1996; 20:1097-102.
18. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H *et al.* Depressive symptoms and the occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care.* 1999; 22:1071-6.
19. Wuslin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med.* 1999; 61:6-17.
20. Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26:2822-8.
21. Peyrot M. Depression: A quiet killer by any name. *Diabetes Care.* 2003; 26(10):2952-3.
22. Chiu CJ, Wray LA, Beverly EA *et al.* The role of health behaviors in mediating the relationship between depressive symptoms and glycemic control in type 2 diabetes: A structural equation modeling approach. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2009.
23. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley. Prescribing Guidelines.* London: Informa, 2009.
24. Chew BH, Sherina MS, Hassan NH. Association of diabetes-related distress, depression, medication adherence, and health-related quality of life with glycated hemoglobin, blood pressure, and lipids in adult patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Apr 29; 11:669-81
25. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in Type 2 Diabetes melito: Prevalence, Impact, and Treatment. *Drugs* April 2015; 75(6):577-87.
26. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jun; 3(6):461-71.
27. Gonzalez JS, Fisher L, Polonsky WH. Depression in diabetes: Have we been missing something important? *Diabetes Care.* 2011; 34(1):236-9.
28. Lustman PJ, Harper GW. Nonpsychiatric physicians' identification and treatment of depression in patients with diabetes. *Compr Psychiatry.* 1987; 28:22-7.
29. Sadock BJ, Sadock VA. Terapias biológicas. In: Sadock BJ, Sadock VA (editores). *Compêndio de psiquiatria: Ciências do comportamento e psiquiatria clínica.* 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007; p. 1036-52.
30. Eydind D, Lelgemann M, Grouven U *et al.* Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ.* 2010; 341:c4737.
31. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorders (revision). *Am J Psychiatry.* 2000; 157(4):1-45.
32. Fleck MPA, Berlim MT, Lafer B *et al.* Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). *Rev Bras Psiquiatr.* 2009; 31(Suppl I):S7-17.
33. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 11. th. London: Wiley-Blackwell, 2012, p. 255-7.
34. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1991; 52(Suppl 5):28-34.
35. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM *et al.* Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord.* 1993; 27:139-45.
36. Andersohn F, Schade R, Suissa S *et al.* Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry.* 2009; 166(5):591-8.
37. Glouaguen V, Cottraux J, Cucherat M *et al.* A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord.* 1998; 49:59-72.
38. Weissman MM, Markowitz JC. Interpersonal psychotherapy: Current status. *Arch Gene Psychiatry.* 1994; 51:599-606.
39. Persons JB, Thase ME, Crits CP. The role of psychotherapy in the treatment of depression: review of two practice guidelines. *Arch Gene Psychiatry.* 1996; 53:283-90.
40. Stahl S. *The prescriber's guide. Stahl's essential psychopharmacology.* 4th ed. New York: Cambridge, 2011.

# Diabetes e Alterações Cognitivas | Mecanismos e Conduta

## Introdução

Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e os distúrbios cognitivos são duas das condições crônicas mais comuns em idosos; DM2 afeta até 18 a 20% das pessoas com mais de 60 a 65 anos de idade. A incidência vem crescendo, e o início da doença parece estar se deslocando para idades mais jovens. Aproximadamente 6% dos indivíduos vivendo na comunidade exibem quadros demenciais e uma proporção bem maior da população (até 20%) exibe déficits cognitivos menos avançados. DM2 parece correlacionar-se com o desenvolvimento futuro de quadros demenciais, de acordo com diversas linhas de pesquisa. A doença de Alzheimer (DA) – causa mais comum de demência (até 70% ou mais dos casos) – aumenta exponencialmente com a idade, afetando até 50% daqueles com mais de 85 anos de idade. A segunda causa principal de demência é a doença vascular cerebral (que apresenta diversos tipos e mecanismos), que também exibe relação causal com diabetes. Além disso, DM2 associa-se a outras alterações metabólicas e fatores de risco cardio e cerebrovascular, tais como obesidade, hipertensão, dislipidemia – todos potencialmente envolvidos na gênese de distúrbios cognitivos em idosos, seja por mecanismos vasculares ou neurodegenerativos. Com o envelhecimento progressivo da população brasileira e mundial, é possível esperar, portanto, números rapidamente crescentes de novos casos dessas várias doenças ao longo das próximas décadas.

Demência pode ser considerada uma perturbação de várias funções cognitivas (não déficits isolados), levando a prejuízo funcional significativo. No entanto, é um tanto arbitrária a fronteira entre quadros demenciais e distúrbios cognitivos menores (*mild cognitive impairment* ou MCI) e, em doenças degenerativas como DA, os déficits tendem a progredir de modo insidioso. O espectro de alterações cognitivas deve ser visto como um *continuum*, alcançando patamares diversos de prejuízo funcional ao longo do tempo e em função de fatores diversos.

MCI pode ser definido como um quadro em que o desempenho em testes padronizados desvia significativamente das expectativas para a idade e o nível educacional. O risco de desenvolver demência é bem maior em indivíduos com MCI. Anualmente, 10% dos indivíduos com MCI desenvolvem quadros demenciais, em contraste com cerca de 1% daqueles com desempenho cognitivo normal.

Os casos de MCI são classicamente divididos em amnésicos e não amnésicos. Parece haver maior associação entre os MCI do tipo amnésico (prevalência exponencialmente cres-

cente com o avançar da idade) e acúmulo progressivo de substância amiloide, alteração neuropatológica característica dos cérebros de pacientes com DA.

Alterações cognitivas sutis e sem consequências funcionais são ainda mais frequentes entre idosos. Espera-se declínio no desempenho em testes cognitivos como memória, velocidade de reação ou diversas funções executivas e, até certo ponto, pode ser visto como consequência quase inevitável do envelhecimento. A distinção entre esses déficits sutis e MCI é arbitrária, e leva em consideração, por exemplo, fatores como as percepções subjetivas dos indivíduos e familiares e o desvio das médias populacionais em estudos de indivíduos muitas vezes culturalmente bastante diversos dos pacientes.

DM2 associa-se a vários efeitos cognitivos adversos (mesmo na ausência de queixas cognitivas). A memória verbal pode ser particularmente afetada, mas os efeitos podem envolver velocidade de processamento, memória episódica em geral e funções executivas. Os efeitos cognitivos adversos têm caráter muitas vezes sutil, não caracterizando quadros demenciais. Estudos transversais mostraram efeitos sobre a população diabética como um todo, não apenas o acometimento de uns poucos indivíduos. Os déficits podem ter caráter progressivo (levando a quadros demenciais) ou manter-se relativamente estáveis ao longo do tempo. A magnitude do efeito da DM2 sobre o declínio cognitivo típico do idoso pode ser da ordem de até 50%: indivíduos com DM2 têm alterações em medidas de desempenho cognitivo ao longo do tempo 1,5 vez maiores que aqueles não diabéticos.

Em estudos populacionais, a incidência de demência aumenta 50 a 100% em diabéticos. O risco aumenta para demência vascular (100%) e também DA (50 a 100%). O risco de desenvolver MCI também parece maior em indivíduos idosos com DM2. Isso foi constatado, por exemplo, em mulheres após a menopausa. Em alguns estudos, o risco parece ser mediado, sobretudo, por lesões vasculares. Por vezes, os efeitos adversos se mostram estatisticamente insignificantes após correção para variáveis demográficas e *status* de Apo E (alelos  $\epsilon 4$ ); ou se sustentam somente em indivíduos com DM2 por muitos anos.

Suscetibilidade genética pode influenciar o risco de distúrbios cognitivos relacionados com o DM2. Em alguns estudos, ocorre interação de DM2 com o *status* de portador do alelo  $\epsilon 4$  da Apo E (um marcador de risco genético para o desenvolvimento de DA): indivíduos com DM2 e pelo menos um alelo  $\epsilon 4$

exibiram risco maior de desenvolver demência em comparação com aqueles que apresentaram apenas um desses critérios ou nenhum deles. Essa interação entre DM2 e *status* Apo E também já foi percebida em estudos com outros desfechos cognitivos que não a demência.

Até mesmo estágios pré-clínicos, com glicemia de jejum alterada, parecem ser deletérios. Em estudos *transversais* e *longitudinais*, os efeitos cognitivos adversos tendem a evoluir discretamente à medida que os indivíduos progridem para DM2 ao longo do tempo.

A forte associação (entre indivíduos com DM2) a alterações como hiperglicemia, hiperinsulinemia, resistência insulínica, adiposidade/obesidade (leptina, por exemplo, tem efeitos facilitadores sobre a função hipotalâmica e hipocampal, e resistência à leptina leva a déficits de plasticidade neuronal nessas áreas), hipertensão e dislipidemia torna difícil a análise individualizada da possível responsabilidade de cada um na origem das alterações cognitivas ao longo do tempo. Todos esses fatores já foram individualmente relacionados com o risco de demência. A interpretação dessas complexas interações é ainda mais complicada pelas diferenças marcantes de definição de cada uma delas em diversos estudos e ao longo do tempo. Um construto único que engloba essas diversas dimensões, aquele de síndrome metabólica, leva em consideração o desenvolvimento sequencial ou simultâneo desses vários fatores e seu efeito adverso agregado, mas também tem definições e critérios diversos em inúmeros estudos.

## Fisiopatologia de déficits cognitivos e quadros demenciais nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Os mecanismos pelos quais DM2 leva a déficits cognitivos e quadros demenciais são, portanto, complexos e variáveis. Em parte, a maior prevalência de aterosclerose explica os efeitos adversos, mas acumulam-se evidências de que a resistência insulínica pode afetar o cérebro e aumentar o risco de doença de Alzheimer. Além disso, DM aumenta o risco de depressão, e esta se associa estatisticamente a processos neurodegenerativos e a lesões cardio e cerebrovasculares. Estresse prolongado, por exemplo, expõe o cérebro humano a níveis cronicamente elevados de cortisol, com efeitos adversos sobre o aprendizado. A complexa interação de DM, depressão e DA e demência vascular (DV) envolve hormônios corticosteroides (e sua ação sobre neuroplasticidade) e disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário. Uma discussão dessas complexas interações está além dos objetivos do presente texto. Depressão, no entanto, deve ser fortemente considerada no manejo dos pacientes diabéticos e com quadros demenciais (ver adiante).

Integridade microvascular e a viabilidade neuronal podem ser afetadas por diversos mecanismos, incluindo inflamação, estresse oxidativo, desequilíbrio energético, desestruturação proteica, efeitos mediados por corticosteroides ou proteínas endócrinas (p. ex., fator de crescimento endotelial vascular [VEGF]), diferenças na expressão genética etc. DM2 naturalmente associa-se a risco aumentado de infartos cerebrais por lesões macrovasculares. Contudo, lesões afetando artérias menores na profundidade do encéfalo provavelmente têm grande

importância, levando ao surgimento de infartos lacunares (até 1 a 2 cm de diâmetro), micro-hemorragias, alterações insidiosas e progressivas da substância branca. DM2 também se associa ao desenvolvimento de atrofia cerebral – global e hipocampal. Os volumes de substância cinzenta e branca são menores e, quanto maior o tempo de doença, maiores parecem ser os efeitos.

Vários estudos mostram que diabéticos com DA podem exibir distúrbios cognitivos e demência com menor carga de patologia amiloide típica da doença. Isso sugere que mecanismos adicionais relacionados com a DM2 (lesões isquêmicas e outros tipos de degeneração) contribuem para o desenvolvimento da demência nesses indivíduos. As alterações de substância branca (perda de mielina nas vias de associação intra e inter-hemisférica) constituem correlato frequente de distúrbios cognitivos. São mais prevalentes em indivíduos com DM2, nos quais podem progredir de modo acelerado. Foram classicamente atribuídas a déficits de oxigenação tecidual de natureza isquêmica, mas podem também ter relação com deposição amiloide nos vasos (angiopatia amiloide própria da DA).

Hiperinsulinemia provavelmente contribui de modo importante para as alterações amiloides cerebrais descritas na DM2. Insulina controla a sobrevivência neuronal, equilíbrio energético, cognição e outras funções cerebrais, através de sinais neurais, metabólicos e endócrinos, principalmente nos hipocampos e hipotálamo. Os efeitos cognitivos positivos da insulina (demonstrados em pessoas normais, com MCI ou DA) sugerem influência sobre a neuroplasticidade (adaptação funcional e estrutural), principalmente nos hipocampos, mediada por ativação de seus receptores (IR).

A insulina penetra no cérebro, no qual encontra receptores (inclusive nos hipocampos e córtex entorrinal) e enzimas de degradação (*insulin-degrading enzyme* ou IDE) altamente preservadas filogeneticamente. Hiperinsulinemia reduz tanto os IR na barreira hematencefálica quanto os níveis de insulina no cérebro; diminui os níveis de IDE disponíveis para a eliminação de amiloide (IDE tem como substrato vários peptídeos, inclusive A $\beta$  e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1); e está reduzida no hipocampo de pacientes com DA e Apo E- $\epsilon$ 4); e promove deposição de A $\beta$  e hiperfosforilação da proteína Tau, centrais na patogênese da DA. A redução da IDE, causada pela ação insuficiente de insulina no cérebro, pode assim acelerar o início da DA. Além disso, mecanismos complexos envolvendo proteínas como a hemoglobina glicada e outros produtos de glicosilação avançada podem levar a distúrbios da eliminação de amiloide na periferia (não no cérebro), e também ajudam a explicar a influência da hiperinsulinemia e hiperglicemia para o desenvolvimento de disfunção/lesão da barreira hematencefálica e aumento de carga amiloide do cérebro.

A função do metabolismo lipídico, especialmente colesterol (o cérebro é o órgão mais rico em colesterol, com 25% de todo o estoque no organismo), no cérebro com diabetes/resistência insulínica ainda permanece pouco caracterizada. Aqui, apenas lembramos a maior força de associação entre DM e DA em indivíduos com pelo menos um alelo  $\epsilon$ 4 da Apo E; e possivelmente entre DA e outros polimorfismos em genes relacionados com o metabolismo lipídico (LRP1, HMG-CoA-redutase). O uso de estatinas não pareceu reduzir o risco de demência ou DA em estudos longitudinais.

## Diagnóstico e tratamento

Todos esses trabalhos apontam para a possibilidade de que a prevenção e o tratamento precoce do diabetes sejam capazes de diminuir a incidência de distúrbios cognitivos e sua evolução a quadros demenciais. Em estudos longitudinais, diabéticos bem controlados exibiram estabilidade cognitiva ao longo do tempo, à semelhança de grupos não diabéticos. A manutenção de bom controle dos níveis de hemoglobina glicada, se necessário com insulinoterapia, associa-se a menor número de eventos cerebrovasculares e espessamento médio-intimal carotídeo. Há sérias dúvidas, no entanto, a respeito do possível benefício de um controle muito estrito da DM2 sobre a evolução cognitiva (ACCORD-Mind). Os níveis de controle glicêmico e os fármacos antidiabéticos ideais para a prevenção e o alentejamento da evolução de déficits cognitivos em diabéticos não são conhecidos.

É necessário enfatizar outras medidas preventivas em relação a enfermidades cerebrovasculares em diabéticos, como abolição do tabagismo, controle de peso na meia-idade, da hipertensão arterial e perfil lipídico (alguns estudos sugerem menor frequência de achados neuropatológicos de DA em indivíduos expostos a estatinas naturais). Além disso, aconselha-se realizar a prática moderada e diária de exercícios físicos e suprimir excessos na ingestão de bebidas alcoólicas (ingestão de, no máximo, uma dose para mulheres e até duas para homens, de preferência vinhos tintos [ricos em revasterol]). Processos infecciosos e inflamatórios crônicos (incluindo cuidados dentários regulares) devem também ser combatidos.

A avaliação cuidadosa da cognição dos diabéticos está indicada quando o próprio indivíduo ou os familiares relatam problemas nessa área. Essa avaliação passa pelo exame neurológico e pela aplicação de testes de triagem como o minixame do estado mental (MEEM) ou o *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA). Estes podem ser complementados, em tempo relativamente curto, por testes de velocidade de processamento, funções executivas e visuoespaciais, raciocínio e fluência verbal. Quando necessário, solicita-se consulta especializada para realizar testes mais completos e específicos. Tais exames devem ainda ser efetuados quando houver questões no âmbito do direito cível, como nos casos de testamentos ou doações, ou quando se deseja verificar a capacidade de gerenciar empresas, conduzir veículos etc.

Na presença de alterações cognitivas, é importante investigar outras condições alternativas que possam ser responsáveis ou desencadeá-las. A rotina laboratorial geralmente inclui hemograma e velocidade de hemossedimentação, testes de função hepática, renal e tireoidiana, lipidograma, eletroforese de proteínas, níveis de vitamina B12, B1 e ácido fólico, sorologia para lues e, em determinados casos, para HIV.

Os exames de imagem, especialmente a ressonância magnética (acrescida de avaliações de volumes e características espectroscópicas de certas áreas do cérebro, como os hipocampus e giros cingulados), ajudam no diagnóstico de DA e DV e também de diversas outras enfermidades nas quais pode haver comprometimento mental, tais como hidrocefalia obstrutiva ou não obstrutiva, sequelas traumáticas, atrofia frontotemporal, lesões tumorais etc. Na DA, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) mostram acentuação de

sulcos cerebrais e ventrículos laterais, que traduz atrofia cerebral e dilatação ex-vácuo dos ventrículos cerebrais, com redução do volume dos hipocampus (por vezes, desproporcional), além de acúmulo e confluência de lesões da substância branca. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) evidencia diminuição da atividade metabólica cerebral (medida por captação de glicose). A espectroscopia por RM, inicialmente, revela aumento da relação mioinositol/creatina (Mi/Cr) e, posteriormente, diminuição dos picos de n-acetil-aspartato (NAA), com redução da relação NAA/Co (n-acetil-aspartato/colina) e incremento da relação Co/Cr.

Para melhor detalhamento de perfis de fluxo vascular ao cérebro, é possível utilizar ultrassom carotídeo e vertebrobasilar com color-Doppler, PET, Doppler transcraniano (DTC), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), angiogramia e angiorressonância. Na DV, o duplex scan e o DTC podem evidenciar obstruções vasculares, que também aparecerão na angiogramia e na angiorressonância. Na tomografia e na ressonância magnética, evidenciam-se infartos lacunares múltiplos, áreas de gliose que traduzem microangiopatia, depósitos de hemossiderina por micro-hemorragias ou causados por hemorragias parenquimatosas anteriores, tortuosidades vasculares, leucoaraiose. A SPECT demonstra menos fluxo circulatório cerebral. Esse distúrbio de fluxo tende a exibir padrões diversos na DA e na DV.

A detecção e a quantificação da carga amiloide, com marcadores como o complexo B de Pittsburgh (PIB) (ainda não disponível no Brasil), tornarão possível melhor discriminação entre provável DA (mesmo em fases pré-demenciais da evolução) e outras causas de disfunção cognitiva e demência. Já se pode recorrer ao estudo especializado do líquido cefalorraquidiano – com análise das relações entre concentrações de A $\beta$ 42 e proteína Tau, significativamente diversas em pacientes com DA provável e aqueles com outras doenças demenciais, como as atrofia frontotemporais. O exame, no entanto, é invasivo, e a normatização de técnicas e critérios diagnósticos ainda está em evolução. É necessário que o impacto diagnóstico potencial em um paciente específico seja medido de modo cuidadoso e crítico.

Quando os pacientes com diabetes apresentarem quadro clínico com alterações cognitivas sugestivas de DA, é preciso utilizar os medicamentos prescritos para essa enfermidade e indicar reabilitação cognitiva. Para os distúrbios da memória (benefícios podem se estender a outras esferas cognitivas), recomendam-se inibidores da acetilcolinesterase, com o objetivo de elevar os níveis de acetilcolina em áreas cerebrais como o núcleo basal de Meynert. Os principais fármacos em uso atualmente são donepezila (dose inicial de 5 mg pela manhã, com ou sem alimento, elevando-se para 10 mg depois de 4 a 6 semanas); rivastigmina, atualmente mais utilizada sob a forma de adesivos de absorção transdérmica (nas doses de 4,6, 9,5 e 13,3 mg/dia); e galantamina de liberação lenta (dose inicial de 8 mg pela manhã e com alimento, dose-alvo de 16 mg a 24 mg).

Outro fármaco prescrito para deficiências de memória é a memantina, que antagoniza o glutamato nos receptores do n-metil-D-aspartato (NMDA), melhora a transmissão nervosa e impede o excesso de cálcio para o interior dos neurônios, resultantes da estimulação pelo glutamato; além disso,

exerce, provavelmente, efeito protetor, especialmente nas mitocôndrias. A dose inicial é de 5 mg, com ou sem alimento, com elevação progressiva para duas doses diárias de 50 mg ou 10 mg.

Nas fases iniciais da DA, deve-se prescrever as medicações eficazes, pois, quando se aprofunda o estado demencial, todas tendem a perder eficácia.

## Diabetes e depressão

Um alerta, finalmente, sobre depressão em diabéticos. A depressão é comum na DM2, e tem complexa inter-relação tanto com esta quanto com doença cerebrovascular e distúrbios cognitivos: indivíduos com história de depressão exibem risco significativamente aumentado de desenvolver demência (A). Além disso, depressão acentua a repercussão funcional de déficits cognitivos eventualmente presentes; leva a prejuízo na qualidade de vida e a comportamentos de saúde perigosos em diabéticos (controle da DM, uso de medicações, hábitos alimentares e de atividade física); e associa-se a menor controle de fatores de risco vascular associados. Portanto, em diabéticos, é fundamental diagnosticar e traçar estratégia terapêutica específica para depressão.

Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O aumento da expectativa de vida resulta no aumento inexorável da prevalência de diabetes, doença de Alzheimer (DA) e demência vascular (DV)	<b>A</b>
Diabetes pode conferir maior risco para o surgimento de distúrbios cognitivos e demência	<b>A</b>
Fatores adicionais de risco cardiovascular devem ser avaliados e tratados	<b>A</b>
O diabetes aumenta o risco de MCI, DV e, em menor grau, DA	<b>A</b>
Controle do diabetes pode prevenir ou alentar o desenvolvimento de déficits cognitivos	<b>B</b>
É necessária a avaliação cognitiva do paciente com diabetes na presença de queixas cognitivas e em situações especiais	<b>B</b>
Recomenda-se o diagnóstico diferencial com doenças estruturais do cérebro, doenças tireoidianas, deficiência de vitaminas e outras doenças crônicas no paciente com diabetes e DA ou DV	<b>A</b>
A avaliação e o tratamento da DA e outros distúrbios cognitivos em diabéticos devem ser precoces	<b>A</b>
Avaliação e tratamento de depressão têm impacto positivo sobre a evolução clínica e cognitiva em diabéticos	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Bibliografia consultada

- Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias J *et al.* Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol.* 2004; 61: 661-6.
- Beeri MS, Schmeidler J, Silverman JM *et al.* Insulin in combination with other diabetes medication is associated with less Alzheimer neuropathology. *Neurology.* 2008; 71: 750-7.
- Bezprozvanny I. The rise and fall of Dimebon. *Drug News Perspect.* 2010; 23: 518-23.
- Craft S, Christen Y (Eds.). *Diabetes, insulin and Alzheimer's disease.* Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2010.
- Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia.* 2005; 48: 2460-9.
- de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J *et al.* Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia.* 2009; 52: 2328-36.
- de Souza LC, Sarazin M, Teixeira-Júnior AL *et al.* Biological markers of Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014; 72: 227-31. Review.
- Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ *et al.* History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2008; 70: 1258-64.
- Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez O *et al.* Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol.* 2008; 65: 89-93.
- Launer LJ, Miller ME, Williamson JD *et al.* Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (Accord mind): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 969-77.
- Li G, Larson EB, Sonnen JA *et al.* Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology.* 2007; 69: 878-85.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L *et al.* Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group.* *Neurology.* 2000; 54(Suppl 5): S4-9.
- Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST *et al.* Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol.* 2003; 60: 1385-9.
- McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet.* 2002; 379: 2291-9.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2643-53.
- Noble JM, Manly JJ, Schupf N *et al.* Type 2 diabetes and ethnic disparities in cognitive impairment. *Ethn Dis.* 2012; 22: 38-44.
- Rosemberg RN. The molecular and genetic basis of Alzheimer disease – The end of the beginning; 2000 Wartenberg lecture. *Neurology.* 2000; 54: 2045-54.
- Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S *et al.* Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology.* 2010; 75: 35-41.
- Saczynski JS, Jónsdóttir MK, Garcia ME *et al.* Cognitive impairment: an increasingly important complication of type 2 diabetes: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study. *Am J Epidemiol.* 2008; 168: 1132-9.
- Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 841-52.
- Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA *et al.* Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging.* 2006; 10: 293-5.
- Yates KF, Sweat V, Yau PL *et al.* Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32(9): 2060-7.



# Diabetes Mellitus Pós-Transplante

## Introdução

O número de transplantes de órgãos em todo o mundo cresce, apesar de não suprir todas as necessidades. No Brasil, o número de transplantes de órgãos sólidos vem subindo de maneira significativa. Em 2014, foram quase 8.000 procedimentos desse tipo. O país ocupa o 2º lugar mundial em transplantes de rim e fígado.<sup>1</sup>

Com a melhoria das técnicas cirúrgicas e de preservação dos órgãos e tecidos, além do entendimento cada vez maior dos processos imunológicos e o desenvolvimento de novos medicamentos imunossupressores, o número e a intensidade de rejeições diminuíram, elevando a sobrevida do enxerto e dos pacientes transplantados. Por outro lado, a morbimortalidade por infecções oportunistas e doenças cardiovasculares aumentou, assim como os casos de neoplasias malignas e nefrotoxicidade.

A maioria dos estudos é realizada principalmente em transplantes renais, já que estes estão entre os mais antigos transplantes, além de serem os mais frequentes entre os órgãos sólidos.

O diabetes *mellitus* pós-transplante (DMPT) está ligado a maior prevalência de doenças cardiovasculares, piora da função do enxerto, maior incidência de infecções graves e aumento do custo do tratamento e da letalidade.<sup>2-4</sup>

## Incidência, prevalência e risco

A incidência de DMPT depende dos critérios utilizados para o seu diagnóstico, população avaliada, tipo de transplante e medicamentos imunossupressores utilizados. Após a realização do consenso para o diagnóstico de DMPT,<sup>5-6</sup> os critérios foram definidos e observou-se que muitos pacientes que apresentavam critérios para DMPT logo após o transplante normalizavam a glicemia depois de algum tempo, mesmo sem medicação. Hoje, estima-se que a prevalência de DMPT em transplantados renais seja de 5% após 1 ano (em 2005, achava-se que fosse de 12%).<sup>7</sup> Nos transplantados de fígado, a predominância é de 18% após 20 meses de acompanhamento.<sup>8</sup>

A presença de DMPT impacta desfavoravelmente tanto o tempo de sobrevida do enxerto, como a sobrevida do paciente.

O diagnóstico de diabetes *mellitus* (DM) é mais frequente em pacientes que não eram diabéticos e foram submetidos a transplante renal, do que em pacientes em fila de espera para o mesmo transplante, que realizavam hemodiálise.<sup>4</sup> Em transplantados renais, a manutenção do funcionamento do enxerto após 12 anos do transplante foi de 70% entre os não diabéticos e 48% para os que apresentaram DMPT.<sup>9</sup>

Com relação à mortalidade, a comparação entre não diabéticos e pacientes com DMPT é de 98% *versus* 83% em 1 ano, respectivamente.<sup>10</sup> Estima-se que a sobrevida pós-transplante seja de 11 *versus* 8 anos.<sup>11</sup>

## Diagnóstico

Os critérios para o diagnóstico do DMPT são os mesmos utilizados para o diagnóstico do diabetes *mellitus* (DM), exceto pelo impedimento da utilização da hemoglobina glicada que só pode ser considerada, nos pacientes transplantados para diagnóstico e/ou acompanhamento, apenas após o terceiro mês da cirurgia, pois se deve aguardar o ciclo para a síntese de nova hemoglobina e sua glicação não enzimática.<sup>5-6</sup> Quanto ao diagnóstico do pré-diabetes, o valor estabelecido pela Sociedade Americana de Diabetes (ADA) é o mais indicado para a intolerância de jejum à glicose (100 mg/dl) e não o da Organização Mundial da Saúde.<sup>12</sup> O teste oral de tolerância à glicose é mais sensível do que a glicemia de jejum para o diagnóstico, mas não é necessário ser feito em todos os pacientes.<sup>5</sup>

## Fatores de risco

Vários são os fatores de risco para o desenvolvimento do DMPT. Aqueles que são fatores de risco para o DM também o são para o DMPT, entretanto, vale ressaltar alguns aspectos, em particular no paciente transplantado:

- História familiar: DM, sobretudo do tipo 2, nos parentes de primeiro grau, aumenta o risco de DMPT mesmo nos pacientes que foram submetidos a transplante de pâncreas<sup>13</sup>
- Idade: o DMPT aumenta em receptores acima de 40 anos. Esse aumento de incidência é mais marcante em pacientes acima de 60 anos – risco de 2,6 vezes em relação aos mais jovens, principalmente nos transplantes de rim e coração, e menos importante nos transplantes de fígado.<sup>5,14,15</sup>
- Obesidade: é um dos principais fatores de risco para o aparecimento do DMPT, sobretudo naqueles com índice de massa corporal (IMC) > 30, porém é um risco passível de tratamento<sup>15</sup>
- Intolerância à glicose: no período pré-transplante ou perioperatório é importante preditor de DMPT<sup>16,17</sup>
- Etnia: nos EUA, afro-americanos e hispânicos têm maior risco de desenvolver DMPT em relação aos caucasianos e asiáticos (20 a 21% *versus* 4 a 5%).<sup>18</sup> No Brasil, falar em etnias bem definidas é muito difícil, o que torna pouco expressiva essa avaliação
- Doença renal: pacientes com rins policísticos têm maiores chances de desenvolverem DMPT.<sup>19</sup>

Outros fatores de risco para o desenvolvimento do DMPT estão muito mais associados às próprias características dos transplantes, como: doador cadáver e do sexo masculino, receptores sem compatibilidade ideal com o doador, principalmente em relação ao HLA-DR e/ou à presença do HLA B-27 do doador.<sup>20</sup>

O vírus C da hepatite (HCV) está associado ao aumento da resistência insulínica: principalmente nos transplantados hepáticos, mas também nos renais, há associação entre a infecção pelo HCV e o DMPT, sobretudo nos sorotipos 1 e 4. O tratamento prévio do HCV com interferona pode reduzir a chance do desenvolvimento do DMPT.<sup>21</sup> Outro vírus que eleva o risco, em até 4 vezes, do aparecimento do DMPT é o citomegalovírus, mesmo em pacientes assintomáticos.<sup>22</sup>

Os imunossuppressores são fundamentais para o sucesso dos transplantes e estão intimamente relacionados com o DMPT:

- Glicocorticoides: são os imunossuppressores tradicionalmente mais relacionados com o DMPT. Em doses menores do que 10 mg/dia de prednisona (ou o equivalente), têm menos efeitos diabetogênicos. Mesmo quando usados ocasionalmente, em pulsoterapia, também aumentam a prevalência do DMPT. Atualmente, tentam-se esquemas imunossuppressores de manutenção sem glicocorticoides ou com doses baixas<sup>23</sup>
- Inibidores da calcineurina: são substâncias que atuam nos linfócitos T ativados e diminuem a síntese de interleucina 2 (IL-2). Também interferem no metabolismo do cálcio intracelular e na degranulação dos grânulos de insulina e transportadores de glicose (GLUTs). Ciclosporina e tacrolimo são fármacos do grupo. O tacrolimo é mais diabetogênico do que a ciclosporina, embora tenha melhor perfil de imunossupressão<sup>24</sup>
- Sirolimo: é uma substância antimetabólica e antiproliferativa que estimula a serina/treonina quinase mTOR, a qual interfere na via AKT, podendo levar ao aumento da resistência insulínica e, portanto, ao DMPT. É ainda mais diabetogênica do que os inibidores de calcineurina<sup>25</sup>
- Outros: micofenolato mofetila e azatioprina não estão relacionados com o desenvolvimento de DMPT.

## Pesquisa de diabetes mellitus pós-transplante

O quadro clínico do DMPT não difere do DM tradicional. Todo paciente candidato a transplante de órgão sólido deve avaliar o seu metabolismo glicêmico.

No pós-transplante, devem-se realizar glicemia de jejum e/ou teste oral de tolerância à glicose (TOTG): semanalmente, no primeiro mês; no 3<sup>o</sup>, 6<sup>o</sup> e 12<sup>o</sup> meses pós-transplante; após, anualmente ou em caso de suspeita de DMPT.<sup>26</sup>

## Tratamento

Em linhas gerais, o tratamento do DMPT segue as mesmas bases do tratamento convencional do DM. Assim, as medidas educativas, nutricionais, de controle e perda de peso, de atividade física, de aconselhamento e de tratamento antitabagismo devem ser realizadas.

O tratamento medicamentoso com fármacos antidiabéticos orais e/ou insulina segue o mesmo padrão do DM tradicional, com suas indicações e contraindicações, pois são muito poucos os trabalhos científicos que abordam o tratamento específico do DMPT, e, quando o fazem, invariavelmente apresentam pequeno número amostral.

Nos pacientes transplantados renais, a utilização de metformina deve ser feita com cautela. Alguns autores preferem, nesses casos, a utilização de sulfonilureias ou as meglitinidas.<sup>27,28</sup> Os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) também são uma opção terapêutica. O uso da pioglitazona tem sido evitado, pela possibilidade de elevar ainda mais o risco de osteoporose associado aos imunossuppressores e pelo maior risco do surgimento de edema, pois a utilização de diuréticos pode levar ao aumento da intoxicação dos imunossuppressores inibidores da calcineurina.

Mesmo em pacientes transplantados de pâncreas, o DMPT pode ser adequadamente tratado com medicamentos orais.

Como no DM tipo 2, não há compensação glicêmica com fármacos orais, a instituição do tratamento com insulina deve ser realizada.

Até agora, não há trabalhos científicos consistentes para a utilização dos análogos de peptídio semelhante ao glicogênio (GLP-1) em pacientes com DMPT.

Com relação à imunossupressão, que pode contribuir para o DMPT, sobretudo quando for de difícil controle, recomenda-se:<sup>29</sup>

- Retirar o glicocorticoide ou usar a menor dose possível
- Caso esteja em uso de tacrolimo, tentar a mudança para ciclosporina, principalmente nos transplantes hepáticos
- Não trocar tacrolimo ou ciclosporina por sirolimo.

## Referências bibliográficas

1. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. 2014; 20(4):3-7.
2. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:1735-43.
3. Cosio FG, Pesavento TE, Kin S *et al.* Patient survival after renal transplantation. IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* 2002; 62:1440-14.
4. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J *et al.* Incidence and cost of new onset diabetes mellito among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2003; 3:590-8.
5. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J *et al.* New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain. Feb 2003. *Transplantation.* 2003; 75:S3-S24.
6. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F *et al.* Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant.* 2005; 19:291-8.
7. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA *et al.* OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2015; 15(Suppl 2):1
8. Parolin MB, Zaina FE, Araújo MV *et al.* Prevalence of new-onset diabetes mellitus in Brazilian liver transplant recipients: association with HCV infection. *Transplant Proc.* 2004; 36:2776-7.
9. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R *et al.* Diabetes mellitus after renal transplantation: As deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation.* 1998; 65:380-4.

10. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM *et al.* The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation.* 1987; 44:376-81.
11. Jindal RM, Hjelmsaeth J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation.* 2000; 70:S58-S63.
12. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A *et al.* Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88:429.
13. Rangel EB, Melaragno CS, Neves MD *et al.* *Exp Clin Transplant.* 2010; 8:29-37.
14. Driscoll CJ. Risk factors for posttransplant diabetes mellitus: A review of the literature. *Progress in Transplantation.* 2007; 17:295-301.
15. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D *et al.* Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003; 3:178-85.
16. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P *et al.* Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation.* 2011; 91:757-64.
17. Carey EJ, Aqel BA, Byrne TJ *et al.* Pretransplant fasting glucose predicts new-onset diabetes after liver transplantation. *J Transplant.* 2012; 2012:1-6.
18. Sumrani N, Delaney V, Ding Z *et al.* Post-transplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1991; 23:1249-50.
19. de Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC *et al.* Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67:714-20.
20. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D *et al.* Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003; 3:178-85.
21. Torres AM, Harrison AS. Hepatitis C virus and insulin resistance/diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 4:568-70.
22. Helmsaeth J, Sagedal S, Hartmann A *et al.* Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia.* 2004; 47:1550-6.
23. Vesco L, Busson M, Bedrossian J *et al.* Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation.* 1996; 61:1475-8.
24. Heit JJ. Calcineurin/NFAT signaling in the  $\beta$ -cell: from diabetes to new therapeutics. *BioEssays.* 2007; 29:1011-21.
25. Johnston O, Rose CL, Webster AC *et al.* Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:1411-8.
26. Shah A, Kendall G, Demme RA *et al.* Home glucometer monitoring markedly improves diagnosis of post renal transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2005; 80:775-81.
27. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K *et al.* Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. *Diabetes Care* 2002. 25:2359-60.
28. Türk T, Pietruck F, Dolff S *et al.* Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6:842.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9:S1-155.

# Infecções no Paciente com Diabetes

## Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) é um fator de risco para o desenvolvimento de infecções. Diversos fatores podem contribuir para isso, tais como: diminuição da atividade dos polimorfonucleares neutrófilos; alteração na aderência; quimiotaxia e opsonização leucocitária; resposta imune celular ineficiente e retardada aos agentes nocivos; alteração dos sistemas antioxidantes e menor produção de interleucinas (IL-2); redução da resposta vascular a mediadores inflamatórios como histamina e bradicinina; insuficiência vascular; neuropatia periférica e autonômica; diminuição da ligação proteica com consequente edema; redução da degranulação dos mastócitos; piora da oxigenação tecidual e colonização de pele e mucosas com patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Candida*. Todas essas anormalidades parecem estar direta ou indiretamente relacionadas com a hiperglicemia crônica.<sup>1</sup> A manutenção de um controle glicêmico adequado pode reduzir o risco e é importante para a profilaxia e o tratamento de infecções em pacientes com DM.<sup>2</sup>

As infecções que acometem pacientes com DM têm apresentação clínica semelhante à da população geral, são causadas por agentes etiológicos similares aos mais comuns na região e devem ser tratadas de modo semelhante. No entanto, muitas vezes, apresentam maior gravidade e mortalidade.<sup>3</sup> Alguns quadros infecciosos pouco usuais são muito mais frequentes em pacientes com DM do que na população geral, como a otite externa maligna, a mucormicose rinocerebral, a colecistite enfisematosa e a pielonefrite xantogranulomatosa.<sup>4</sup> Essas condições apresentam elevada morbidade e mortalidade.

Essas diretrizes visam abordar peculiaridades no diagnóstico e tratamento das diversas doenças infecciosas em pacientes com DM, assim como os cuidados necessários para o tratamento do DM na vigência dessas condições, levando em consideração que infecções intercorrentes podem influenciar o controle glicêmico de pacientes com DM. O Quadro 1 resume as principais medidas terapêuticas nos diversos quadros infecciosos que podem ocorrer em pacientes com DM. O Quadro 2 resume as principais recomendações para pacientes com DM quanto ao tratamento e prevenção de infecções.

## Pneumonia pneumocócica e infecção por influenza

*Influenza* e pneumonia são doenças infecciosas comuns, que apresentam altas mortalidade e morbidade em pacientes com doenças crônicas como o DM. Pacientes com DM necessitam mais frequentemente de hospitalização por *influenza* em

comparação com a população geral, o que pode ser minimizado por vacinação adequada.<sup>5,6</sup> Além disso, pacientes com DM apresentam tipos mais graves de pneumonia pneumocócica.<sup>7</sup>

O diagnóstico, a avaliação de risco e o tratamento de quadros infecciosos de vias respiratórias em DM deverão seguir diretrizes publicadas para a população geral.<sup>8,9</sup> Atualmente, para tratamento de pneumonia especificamente em pacientes com DM ou outras comorbidades, preconiza-se o uso de um agente betalactâmico + um macrolídeo ou o uso de fluoroquinolona com forte ação respiratória (moxifloxacino, gemifloxacino ou levofloxacino).<sup>8</sup>

Levando em consideração a potencial gravidade das infecções por *influenza* e pneumococo em pacientes com DM, a SBD recomenda a vacinação de todos os pacientes com DM para esses agentes, em concordância com a Sociedade Brasileira de Imunização e o Ministério da Saúde.<sup>10,11</sup> A vacina para *influenza* deve ser aplicada a partir de 6 meses de idade, anualmente, no outono. Crianças menores de 9 anos deverão receber duas doses com intervalo de 4 semanas no primeiro ano de vacinação, e dose única anual nos anos subsequentes.<sup>10,12</sup>

Dois tipos de vacina pneumocócica devem ser administrados: vacina pneumocócica conjugada 10 ou 13 valente e vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (Pn23). Em lactentes que iniciam o esquema até 6 meses de vida, é necessário administrar a Pnc 10 ou 13 em três doses com 4 a 8 semanas de intervalo, seguidas por uma quarta dose aos 12 a 15 meses de idade. A idade usual para a primeira dose corresponde a 2 meses de idade. Para maiores que 5 anos, adolescentes e adultos, recomenda-se dose única da Pnc13. Para início de vacinação após 6 meses de idade e para *catch up*, deverão ser feitos esquemas específicos conforme o manual do Ministério da Saúde.<sup>12</sup> A vacina pneumocócica 23V deve ser administrada em todos os indivíduos a partir de 2 anos de idade, com revacinação 5 anos após a primeira dose.<sup>11</sup>

## Infecções urinárias e bacteriúria assintomática

O risco de desenvolver infecção urinária é aproximadamente duas vezes maior em pacientes com DM que na população geral.<sup>13</sup> O motivo para isso não é completamente compreendido, mas disfunção vesical associada à neuropatia autonômica, mais frequente em pacientes com longa duração do DM, pode contribuir para tal condição, pelo desenvolvimento de estase urinária. A presença de glicosúria possivelmente contribui para essa associação, embora não haja fortes evidências para

Quadro 1 Tratamento das principais infecções associadas ao DM em adultos.

Infecção	Tratamento empírico	Observações
Abscesso perinéfrico	Associado a <i>estafilococcia</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Oxacilina 2 g IV 4/4 h ou</li> <li>Cefazolina 2 g IV 8/8 h ou</li> <li>Vancomicina 15 mg/kg IV 6/6 h (em caso de alergia à penicilina)</li> </ul> Associado à pielonefrite: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg IV 12/12 h) ou</li> <li>Ceftriaxona 2 g/dia ou</li> <li>Piperacilina/tazobactam 4,5 g IV 8/8 h</li> </ul> Tempo: 7 a 14 dias	Em geral, é necessária drenagem cirúrgica ou percutânea Afastar fatores obstrutivos
Pielonefrite enfisematosa	Fluoroquinolonas (ciprofloxacino 400 mg IV 12/12 h) + metronidazol: 7,5 mg/kg IV 6/6 h ou Ceftriaxona 2 g/dia ou Piperacilina/tazobactam 4,5 g IV 8/8 h ou Carbapenêmicos (imipeném/cilastatina 0,5 g IV 6/6 h ou meropeném 1 g IV 8/8 h) Tempo: 14 a 21 dias	Intervir cirurgicamente o quanto antes Muitas vezes, necessita de nefrectomia de urgência
Otite externa maligna	Ceftazidima, 2 g IV 8/8 h ou Fluoroquinolonas (ciprofloxacino 500 mg IV 12/12 h) + ácido acético tópico ou Cefalosporinas de 4ª geração (cefepima 1 a 2 g IV 12/12 h) ou Carbapenêmico (imipeném/cilastatina 0,5 g IV 6/6 h ou meropeném 1 g IV q8 h)	Avaliação otorrinolaringológica imediata Debridamento cirúrgico
Mucormicose rinocerebral	Anfotericina B 1,0 a 1,5 mg/kg IV ao dia. Dose total 2,5 a 3,0 g Tempo: depende da evolução do paciente	Cirurgia de emergência (repetida sempre que houver necrose)
Colecistite gangrenosa (enfisematosa)	Ceftriaxona 2 g/dia + metronidazol 7,5 mg/kg IV 6/6 h ou Amoxicilina/sulbactam, 3 g IV 6/6 h ou Ampicilina 2 g IV 6/6 h, + gentamicina 5 mg/kg dose única diária + metronidazol 7,5 mg/kg 6/6 h ou Carbapenêmico: imipeném/cilastatina 0,5 g IV 6/6 h ou Meropeném 1 g IV 8/8 h Tempo: depende da evolução clínica e do momento da realização da cirurgia	Colecistectomia de emergência
Periodontite	Limpeza e, se necessário, amoxicilina 500 g VO 6/6 h ou amoxicilina/clavulanato 500 mg 6/6 h ou 875 mg 12/12 h Tempo: 5 a 7 dias	Pode ser necessária extração dentária
Erisipela	Penicilina G cristalina IV 4 milhões de 4/4 h ou Cefazolina 1 a 2 g IV de 6/8 h ou Clindamicina 600 mg IV de 6/6h Tempo: a critério clínico	Procurar micose interdigital e outras possíveis portas de entrada
Fascite necrosante	Penicilina G 24 milhões UI 1 vez/dia + clindamicina 600 mg 12/12 h + gentamicina 5 mg/kg 8/8 h por <i>Streptococcus A</i> . Tratamento empírico: <ul style="list-style-type: none"> <li>Vancomicina (30 mg/kg/dia em 2 doses) +</li> <li>Piperacilina com tazobactam (3,37 g a cada 6 a 8 h IV) ou carbapenêmico ou cefotaxima (2 g IV a cada 6 h) com metronidazol (500 mg a cada 6 h IV) ou com clindamicina (600 a 900 mg a cada 8 h IV)</li> </ul> Tempo: 14 a 21 dias Se houver presença de MRSA, avaliar possibilidade de associar clindamicina ou sulfametoxazol-trimetoprim. Se o paciente estiver grave (com sepse), preferir associar vancomicina empiricamente (25 mg/kg IV para dose de ataque e 15 a 20 mg/kg IV dividido em 8/8h ou 12/12h como manutenção) ou daptomicina (8 a 10 mg/kg IV uma vez/dia) ou linezolid (600 mg IV 12/12h). Em infecções graves, pode-se realizar dosagem sérica de vancomicina para correção da dose	Cirurgia de emergência
Infecção respiratória	Betalactâmico (amoxicilina em altas doses 1 g 3 vezes/dia ou amoxicilina + clavulanato (2 g 2 vezes/dia) + macrolídio Quinolona com ação respiratória (moxifloxacino, gemifloxacino ou levofloxacino)	
Pielonefrite	Ciprofloxacino 500 mg 12/12 h Tempo: 7 a 14 dias	Afastar obstrução do trato urinário

Modificado das Ref. 8, 32, 36 e 49. VO: via oral; IV: via intravenosa.

**Quadro 2** Principais recomendações para o tratamento e a prevenção de infecções em diabéticos.

Recomendação	Grau de recomendação
Todos os pacientes com DM devem ser vacinados para <i>influenza</i> e pneumococo	<b>A</b>
Bacteriúria assintomática não deve ser tratada em pacientes com DM, exceto na gestação	<b>B</b>
Pacientes com mucormicose rinocerebral devem ser submetidos a exames de imagem sempre que possível, para determinar a extensão da infecção, que deve ser abordada com anfotericina B e debridamento cirúrgico	<b>A</b>
Pacientes com DM devem ser vacinados para hepatite B	<b>B</b>
Metformina deve ser suspensa durante a ocorrência de infecções sistêmicas em pacientes com DM	<b>B</b>

corroborar essa hipótese.<sup>13</sup> Com o início do uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) para tratamento da hiperglicemia associada a DM, levando à glicosúria, há potencial para aumento da frequência de infecções urinárias nessa população. O uso de inibidores de SGLT2 aumenta o risco de desenvolvimento de infecções urinárias. Uma metanálise mostrou aparecimento de infecções urinárias em 8,8 vs. 6,1%, com *odds ratio* de 1,34.<sup>14</sup>

As infecções urinárias que acometem pacientes com DM são causadas pelos mesmos germes, têm a mesma apresentação clínica e tratamento que na população geral. No entanto, pacientes com DM apresentam frequência mais elevada de recorrência,<sup>15</sup> e as complicações de tais infecções são mais comuns. Dentre elas, há destaque para a necrose papilar (cujo diagnóstico é estabelecido pela tomografia helicoidal), o abscesso renal ou perinéfrico, a pielonefrite xantogranulomatosa e a cistite ou pielonefrite gangrenosas.<sup>13</sup> Como complicações de infecção urinária são mais comuns em pacientes com DM que na população geral, recomenda-se fazer exame de imagem em pacientes com infecções urinárias graves, ausência de resposta ao tratamento clínico ou rápida recorrência após retirada de antibióticos.<sup>16</sup> A bacteriúria assintomática (BA) é 2 a 4 vezes mais comum em pacientes com DM que na população geral, e representa um fator de risco para o desenvolvimento de infecções urinárias.<sup>17</sup>

A bacteriúria assintomática (BA) pode ser definida como duas ou mais urinoculturas positivas com um mesmo germe, com contagem de colônias maior ou igual a  $10^5$  UFC/ml, obtidas a partir do jato urinário intermediário, na ausência de qualquer sintoma urinário.<sup>18</sup> Quando coletada por cateterismo vesical, é possível considerar uma contagem maior ou igual a  $10^3$  UFC/ml como diagnóstica. Nesses casos, a urinocultura é suficiente. A maioria dos pacientes com BA não apresenta complicações e não necessita de antibioticoterapia. Uma exceção a essa regra é a presença de BA em gestantes, que deve ser prontamente tratada, pois tem repercussões fetais.<sup>19</sup> Em pacientes não gestantes com DM, não é recomendado o

tratamento da BA. Tal recomendação baseia-se em diversos estudos que mostraram ausência de redução no risco de infecção sintomática com o tratamento, além de altas taxas de bacteriúria recorrente assim que o antibiótico é interrompido.<sup>20</sup> Além disso, a bacteriúria persistente não se mostrou associada a efeitos adversos na função renal.<sup>21</sup> Essa recomendação está em concordância com as diretrizes nacionais vigentes para bacteriúria assintomática e com as recomendações da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas.<sup>22,23</sup>

Quanto às complicações das infecções urinárias, a pielonefrite enfisematosa é um tipo raro de infecção necrosante do parênquima renal que cursa com a formação de gás intra ou perirrenal. Surge como uma pielonefrite aguda com comprometimento rápido do estado geral e dos parâmetros hemodinâmicos, por vezes com hematúria ou flutuação no flanco. A tomografia computadorizada é o exame diagnóstico de eleição.<sup>17</sup> A maioria dos pacientes acometidos tem DM pouco controlado (> 90%) com ou sem uropatia obstrutiva associada (cerca de 40%) ou imunodepressão. A *Escherichia coli* é o agente bacteriano mais frequente (70%), seguida por *Klebsiella*, *Proteus* e *Pseudomonas*.<sup>24</sup> Para tratamento, deve-se usar antibioticoterapia de largo espectro. O tratamento antimicrobiano pode incluir fluoroquinolonas + metronidazol, carbapenêmicos ou piperacilina + tazobactam B. Por vezes, intervenção cirúrgica é necessária, incluindo nefrectomia. A cirurgia deve ser realizada apenas quando o paciente estiver estável.

Outra importante complicação das infecções urinárias em pacientes com DM é o abscesso perinefrítico. Deve-se suspeitar desse diagnóstico, bem como da possibilidade de pielonefrite gangrenosa, quando houver persistência da febre por diversos dias após o início do tratamento com o antibiótico adequado (com base em antibiograma). Em geral, é necessária drenagem cirúrgica ou percutânea, em associação à antibioticoterapia, por 7 a 14 dias, dependendo da evolução clínica.<sup>24</sup>

## Mucormicose

A mucormicose é uma infecção fúngica grave, agudamente fatal, em que há uma rápida disseminação da infecção favorecida pela capacidade dos fungos em invadir e se propagar dentro dos vasos sanguíneos, resultando em infarto isquêmico do tecido envolvido.<sup>25</sup> Ocorre com maior frequência em pacientes com DM, especialmente com cetoacidose diabética, e imunossuprimidos. A proporção de pacientes com DM entre os indivíduos infectados varia bastante conforme a localidade estudada, e apresentou redução considerável nas últimas décadas. Em grande parte, isso se deve a uma melhora do controle glicêmico de pacientes com DM, visto que essa infecção geralmente ocorre em pacientes com mau controle glicêmico e raramente é observada nos indivíduos com controle metabólico adequado. Atualmente, a proporção relatada de pacientes com DM entre os indivíduos que desenvolvem mucormicose varia desde 6,4 até 88%.<sup>26</sup>

As espécies *Rhizopus* e *Rhizomucor* são os agentes mais comumente implicados na infecção e apresentam tropismo por ambientes ácidos, o que explica a grande associação à cetoacidose diabética. A forma rinocerebral é a mais frequente. Esta, classicamente, origina-se no nariz e nos seios paranasais, produzindo um quadro clínico de febre baixa, dor maciça nos seios

paranasais e às vezes, secreção nasal sanguinolenta fluida. Esses sintomas são seguidos em alguns dias por visão dupla, febre crescente e mal-estar geral. O exame físico pode revelar redução dos movimentos oculares do lado afetado, quemose e proptose. Uma nítida área delimitada de necrose, respeitando estritamente a linha média, pode surgir no palato duro. A bochecha pode se tornar inflamada e a invasão fúngica do globo ocular ou da artéria oftálmica pode levar à cegueira. Outros órgãos e sistemas também podem ser acometidos, como o trato gastrointestinal e o pulmão. A mucormicose pulmonar manifesta-se como pneumonia grave progressiva acompanhada de febre alta e sinais de toxemia.<sup>26</sup> O diagnóstico definitivo é obtido por meio de biopsia de áreas suspeitas e envio dos espécimes para estudo histopatológico, coloração pela prata e cultura. A análise histopatológica demonstra a presença de hifas não septadas ou esparsamente septadas, com ramificações em 90°, invadindo tecidos viáveis e, principalmente, vasos sanguíneos. O atraso no diagnóstico pode levar à progressão da infecção, às vezes com necessidade de debridamentos extensos e repetidos, e cirurgias mutiladoras. Exames de imagem são fortemente recomendados para determinar a extensão da doença. O tratamento da mucormicose consiste em estabilização do quadro clínico, anfotericina B intravenosa e debridamento cirúrgico (com ressecção de todo tecido necrótico). Como tratamento adjuvante, são sugeridas oxigenoterapia hiperbárica e utilização de fatores estimuladores de colônias granulocíticas.<sup>25</sup> É importante corrigir a cetoacidose e restabelecer a função imunológica do paciente, a fim de inibir a proliferação do fungo e a progressão da doença. A mortalidade atualmente é de cerca de 50% dos casos, mesmo com tratamento adequado.<sup>27</sup>

## Otite externa maligna

A otite externa maligna (OEM) é uma infecção progressiva e grave do canal auditivo externo e base do crânio. Atualmente, trata-se de uma infecção rara, mas tem alta morbidade e é potencialmente fatal.<sup>28</sup> Acomete principalmente pacientes idosos com DM e é causada por *Pseudomonas aeruginosa* em mais de 95% dos casos.<sup>29</sup> Isso, possivelmente, se deve a uma microangiopatia no canal auditivo ou aumento do pH no cerume de diabéticos.<sup>29,30</sup> No entanto, a suscetibilidade à otite externa maligna não tem sido correlacionada com o grau de intolerância à glicose.<sup>29</sup>

A OEM geralmente cursa com dor intensa, não responsiva às medicações tópicas usadas na otite externa aguda. Ao exame físico, o tecido de granulação é frequentemente visível na parte inferior do canal auditivo externo na junção cartilagem-osso. Com o avanço da infecção, pode se desenvolver osteomielite da base do crânio e da articulação temporomandibular, com comprometimento de nervos cranianos, em especial do sétimo, causando paralisia facial.<sup>28,29</sup> Outras complicações do sistema nervoso central são raras, mas podem ser fatais, tais como meningite, abscesso cerebral e tromboflebite do seio dural.<sup>31</sup>

O diagnóstico de OEM tem como base um conjunto de achados clínicos, laboratoriais e radiográficos. Em geral, a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) sérica são bastante elevadas.<sup>28</sup> Se houver secreção local, é necessário realizar Gram e cultura do material; na presença de sinais de sepse, hemocultura também deve ser realizada.

Ressonância nuclear magnética (RNM) é o exame de imagem de escolha para avaliação diagnóstica inicial e determinação da extensão da lesão. Tomografia computadorizada também pode ser útil; cintigrafia com tecnécio, gálio ou leucócitos marcados também pode ser utilizada. O diagnóstico de OEM muitas vezes é ignorado, levando a um atraso da terapia efetiva. Deve ser feito diagnóstico diferencial com tumores malignos do conduto auditivo externo, otite externa difusa grave, glomo jugular, colesteatoma, doença de Hans-Schüller-Christian, granulomatose de Wegener, granuloma eosinofílico e carcinoma meníngeo. Biopsia pode ser necessária para diferenciar essa condição de carcinoma espinocelular.

O tratamento tem como base a antibioticoterapia sistêmica prolongada com cobertura para pseudomonas. Em geral, são utilizadas fluoroquinolonas, que levam à cura em 90% dos casos, inicialmente intravenosas com substituição para agentes orais quando houver resposta clínica, queda de VHS e PCR, os quais podem ser dosados sequencialmente para avaliar a resposta ao tratamento. Betalactâmicos com ação antipseudomonas podem ser utilizados se houver resistência a quinolonas. Antibióticos tópicos não têm utilidade no tratamento da OEM e dificultam o isolamento do microrganismo no canal auditivo. Debridamento local é, por vezes, necessário.<sup>32</sup> O tempo de antibioticoterapia é prolongado (em geral, 4 a 8 semanas, podendo chegar a meses, conforme a resposta clínica). Oxigênio hiperbárico foi usado em algumas ocasiões com resultados mistos e pode ser considerado como um tratamento adjuvante para os casos refratários.<sup>33</sup> No entanto, uma revisão Cochrane não encontrou evidências claras para demonstrar eficácia do tratamento com oxigênio hiperbárico para essa finalidade.<sup>34</sup>

## Colecistite gangrenosa

A colecistite gangrenosa (enfisematosa) é uma infecção grave e incomum, caracterizada pela formação de gás dentro da vesícula biliar. Os microrganismos mais comumente envolvidos são *Clostridium* sp. (principalmente *C. welchii* – mais comum – e *C. perfringens*), além de gram-negativos como *E. coli* (33%).<sup>35</sup> Em geral, acomete homens idosos com DM. Em mais da metade dos casos não se detecta cálculo. Sua mortalidade é mais elevada que a da colecistite usual (15 vs. 1 a 4%). A apresentação clínica não difere muito dos quadros de colecistite aguda com dor em hipocôndrio direito, descompressão dolorosa e febre baixa, mas tem início súbito e evolução mais rápida. Pode haver crepitação durante a palpação abdominal. É necessário realizar um rápido diagnóstico para iniciar colecistectomia de emergência e antibioticoterapia de amplo espectro. O diagnóstico pode ser feito por ultrassonografia abdominal ou, preferencialmente, tomografia helicoidal. Possíveis complicações, que ocorrem especialmente quando há atraso do diagnóstico, incluem gangrena, perfuração da vesícula e sepse. O tempo recomendado de antibiótico depende da evolução clínica do paciente.<sup>36</sup>

## Periodontite

Ocorre com maior frequência e com maior gravidade em pacientes com DM que na população geral;<sup>37,38</sup> sendo maior o risco em pacientes com DM de longa duração.<sup>39</sup> Há evidências de que a periodontite piora o controle glicêmico em pacientes

com DM,<sup>40,41</sup> e o tratamento dessa condição pode ser útil para melhorar o controle glicêmico. No entanto, alguns autores não encontraram benefícios no controle metabólico com o tratamento da doença periodontal.<sup>42</sup> O tratamento depende da gravidade da periodontite. A doença pode ser classificada como leve, moderada ou grave. O tratamento da periodontite leve costuma ser feito com limpeza para remover placas e tártaro. Nos casos moderados, por vezes, é preciso realizar cirurgia; nos casos graves, a necessidade cirúrgica é ainda mais comum e antibioticoterapia sistêmica pode ser necessária.

## Infecções de pele e parte moles

As infecções envolvendo os pés são as mais frequentes em pacientes com DM, o que será abordado na seção específica deste tema. Além disso, abscessos, celulite, erisipela, infecções fúngicas superficiais (candidíase, onicomicose, intertrigo), piomiosite (infecção bacteriana primária do músculo esquelético com um ou mais abscessos) e fascite necrosante também ocorrem mais comumente nesses indivíduos.<sup>43,44</sup> Vulvovaginite e balanite por *Candida* são particularmente comuns em pacientes com controle metabólico inadequado.<sup>45</sup>

A fascite necrosante tem alta gravidade, com risco de rápida evolução para sepse.<sup>46</sup> Deve ser suspeitada sempre que o paciente apresentar febre e dor local intensa, geralmente com poucos sinais inflamatórios na pele suprajacente, acompanhados por sinais de toxicidade sistêmica.<sup>46</sup> Na maioria das vezes, ocorre formação de gás, que pode se apresentar com crepitação palpável e ser identificada por radiografia simples. Os locais mais afetados são as extremidades, períneo e parede abdominal. Nos pacientes com DM, a infecção é tipicamente polimicrobiana, com germes anaeróbios e aeróbios. O tratamento exige início precoce de antimicrobianos com cobertura para anaeróbios e debridamento cirúrgico agressivo, além de medidas de suporte. Alguns autores sugerem benefícios da utilização de oxigênio hiperbárico.

Outra infecção mais frequente em pacientes com DM que na população geral é a piomiosite, uma infecção purulenta primária da musculatura estriada esquelética, frequentemente acompanhada por um ou mais abscessos intramusculares.<sup>47</sup> É mais comum em países tropicais, sendo raramente encontrada em outras regiões. O *Staphylococcus aureus* é o agente causador na maioria dos casos. Inicialmente, o paciente se apresenta com dor leve, edema e induração local, com ou sem febre. Cerca de 10 a 21 dias após o início dos sintomas, a dor já é mais intensa, o paciente fica febril e, à punção, já se pode obter secreção purulenta. Após essa fase, iniciam-se as manifestações de sepse, e a lesão inicial se torna extremamente dolorosa e eritematosa. O tratamento consiste na drenagem cirúrgica de todos os abscessos e antibioticoterapia sistêmica com penicilinas resistentes à penicilinase (como a oxacilina), ou cefalosporinas de primeira geração (p. ex., cefazolina).<sup>48</sup> Levando em consideração a prevalência elevada de *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina em diversos locais, a Sociedade Americana de Infectologia atualmente recomenda vancomicina como tratamento empírico inicial para essa condição.<sup>49</sup>

Vale ressaltar que o *Staphylococcus* resistente à metilicina com fenótipo comunitário (MRSA-ca) deve ser considerado em casos em que não há resposta aos esquemas antimicrobianos

iniciais. É necessário que haja coleta de culturas de secreções e swabs de vigilância para identificar precocemente a colonização por esse microrganismo e ajustar o esquema terapêutico.<sup>49</sup>

## Hepatite viral

Pacientes com hepatite C apresentam maior prevalência de DM tipo 2. Por outro lado, pacientes com DM têm alta prevalência de sorologia positiva para hepatite C.<sup>50</sup> Por isso, em pacientes com DM e manifestações clínicas e/ou exames laboratoriais que sugiram doença hepática, devemos solicitar exame sorológico para detecção do anticorpo contra o vírus C.<sup>51</sup>

Além disso, pacientes com DM apresentam risco de contrair o vírus da hepatite B duas vezes maior que na população geral. Por isso, atualmente, recomenda-se vacinação para essa doença viral em todos os pacientes com DM. Em pacientes com 60 anos ou mais, a diferença de risco não obteve significância estatística; assim, nesse subgrupo, a vacina é questionável.<sup>52,53</sup>

## Tuberculose

DM e tuberculose são comuns em países em desenvolvimento e frequentemente coexistem. O risco de um paciente com DM desenvolver tuberculose é 2,44 a 8,33 vezes maior que da população geral. A frequência de tuberculose multirresistente também é mais elevada nesse grupo.<sup>54</sup> A apresentação clínica da tuberculose em pacientes com DM é semelhante à apresentação geral da tuberculose. A radiografia de tórax pode apresentar alterações consideradas típicas (predominância nos lobos superiores) e também atípicas, acometendo predominantemente os lobos inferiores, geralmente associadas a cavidades.<sup>55</sup> Estas são mais frequentes nesses pacientes, o que representa maior carga bacilar. A mortalidade e o risco de recidiva são superiores aos da população geral.<sup>56</sup>

## Helicobacter pylori

Pacientes com sorologia positiva para *H. pylori* apresentam risco 2,7 vezes maior de DM que a população geral.<sup>57</sup> A soropositividade também está associada a níveis mais elevados de hemoglobina glicada.<sup>58</sup>

## Infecções perioperatórias

O DM está associado a um aumento do risco de infecções em feridas operatórias, possivelmente por um efeito deletério da hiperglicemia na quimiotaxia, fagocitose e aderência de granulócitos. A melhora do controle glicêmico no período perioperatório pode reduzir o risco de infecções em pacientes submetidos à cirurgia.<sup>59</sup>

## Controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus em vigência de infecção sistêmica

Infecções aumentam o risco de hiperglicemia em pacientes com DM. A hiperglicemia pode ser um sinal de desenvolvimento de infecção, o que é particularmente útil em pacientes com DM idosos ou em terapia intensiva, nos quais a coleta de história



clínica pode estar prejudicada. Nestes, o aparecimento de hiperglicemia sem outras manifestações clínicas pode ser um sinal de alerta para o aparecimento de alguma infecção incipiente.<sup>60</sup>

As infecções podem desencadear complicações agudas da doença, como a cetoacidose diabética e o estado hiperosmolar. Isso se deve ao aumento da secreção de hormônios contrarreguladores em resposta ao estresse, que podem aumentar a resistência à insulina.<sup>60</sup> Para diminuir o risco dessas complicações, recomenda-se que pacientes com DM, especialmente aqueles que utilizam insulina, na vigência de infecções sistêmicas, aumentem o número de monitorações de glicemia capilar e também a ingesta hídrica, a fim de evitar a desidratação. Em usuários de insulina, pode haver necessidade de aumento de sua dose; por outro lado, diminuição da dose necessária de insulina pode ocorrer por diminuição de ingesta de carboidratos, náuseas e vômitos. Em pacientes com quadros graves e sepse, pode ser necessária infusão contínua de insulina venosa. Em pacientes com DM 1, recomenda-se checar cetonúria ou cetonemia no sangue capilar naqueles com infecções que apresentem glicemia acima de 250 mg/dℓ.<sup>61</sup>

Nos pacientes com DM que apresentam infecções sistêmicas e que realizam tratamento com medicações não insulínicas, pode ser necessária a insulinização temporária. A metformina deve ser suspensa temporariamente em pacientes com infecções sistêmicas, pois sua manutenção nessas situações pode aumentar o risco de acidose láctica.<sup>62</sup>

Alguns antimicrobianos podem ter repercussões no controle glicêmico. As fluoroquinolonas, especialmente moxifloxacino e gatifloxacino, têm sido associadas tanto à hiper quanto à hipoglicemia,<sup>63</sup> por vezes graves. Esses efeitos têm sido associados a mudanças induzidas pela substância na secreção de insulina. Eventos disglucêmicos foram avaliados em 78.433 novos usuários diabéticos de terapia ambulatorial oral com levofloxacino, ciprofloxacino e moxifloxacino em comparação com outros antibióticos. Nesse estudo, a razão de chance de hiperglicemia associada a fluoroquinolonas foi de 1,75 a 2,48 (dependendo da substância usada) e para hipoglicemia foi de 1,46 a 2,13, sendo maior nos dois casos com moxifloxacino do que com ciprofloxacino e levofloxacino.<sup>64</sup> Assim, ao utilizar fluoroquinolonas na prática clínica para pacientes com DM, é necessário estar atento a possíveis mudanças no perfil glicêmico. Sulfametoxazol + trimetoprima, pentamidina, quinidina e quinino também podem causar hipoglicemias.<sup>65</sup> Em pacientes com DM e tuberculose, o uso de rifampicina pode piorar o controle glicêmico em pacientes que utilizam sulfonilureias ou tiazolidinedionas, pois isso interfere na ação dessas substâncias.<sup>66</sup>

## Referências bibliográficas

1. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M *et al.* Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 1997; 14: 29-34.
2. Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T *et al.* The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *J Eur J Clin. Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(4): 379-88.
3. Magliano DJ, Harding JL, Cohen K *et al.* Excess risk of dying from infectious causes in those with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Jul; 38(7): 1274-80.
4. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR *et al.* Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999; 41: 1906.
5. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23: 95-108.
6. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL *et al.* Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect.* 1997; 119: 335-41.
7. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C *et al.* Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63: 822-5.
8. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A *et al.* Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007 Mar 1; 44 (Suppl 2): S27-72.
9. Bradley JS, Byington CL, Shah SS *et al.* Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct; 53(7): e25-76.
10. Informe técnico. Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. 2015. Sociedade Brasileira de Infectologia.
11. Guia de vacinação de pacientes especiais da Sociedade Brasileira de Imunologia, 2013-2014.
12. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais do Ministério da Saúde. 4 ed. Brasília-DF, 2014. [http://i9projetos.com.br/infectologiaemfoco\\_blog/wp-content/uploads/2014/11/manual\\_CRIE\\_7out14.pdf](http://i9projetos.com.br/infectologiaemfoco_blog/wp-content/uploads/2014/11/manual_CRIE_7out14.pdf).
13. de Lastours V, Foxman B. Urinary tract infection in diabetes: epidemiologic considerations. *Curr Infect Dis Rep.* 2014 Jan; 16(1): 389.
14. Musso G, Gambino R, Cassader M *et al.* A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose cotransport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012 Jun; 44(4): 375-93.
15. Gorter KJ, Hak E, Zuithoff NP *et al.* Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Fam Pract.* 2010; 27: 379-85.
16. Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect Dis Clin North Am.* 2014 Mar; 28(1): 91-104.
17. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Inf Dis Clin N Amer.* 1997; 11: 735-50.
18. Zhanel G, Harding GKM, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in diabetics. *Rev Infect Dis.* 1991; 13: 150-4.
19. Schneeberger C, Kazemier BM, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in special patient groups: women with diabetes mellitus and pregnant women. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Feb; 27(1): 108-14.
20. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE *et al.* Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1576.
21. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP *et al.* Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 2222.
22. Rossi P, Oliveira RB, Tavares W *et al.* Bacteriúria Assintomática. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar – Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. 2011; 1-10.
23. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R *et al.* Infectious Diseases Society of America, American Society of Nephrology, American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005 Mar 1; 40(5): 643-54.
24. Edelstein H, McCabe RE. Perinephric abscess: modern diagnosis and treatment in 47 cases. *Medicine (Baltimore).* 1988; 67: 118-31.

25. Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group, European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Apr; 20(Suppl 3): 5-26.
26. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G *et al.* French Mycosis Study Group. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis.* 2012 Feb; 54(Suppl 1): S35-43.
27. Kursun E, Turunc T, Demiroglu YZ *et al.* Evaluation of 28 cases of mucormycosis. *Mycoses.* 2015 Feb; 58(2): 82-7.
28. Rene R, Mas A, Villabona CM *et al.* Otitis externa maligna and cranial neuropathy. *Neurologia.* 1990; 5: 222-7.
29. Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med.* 1988; 85: 391.
30. Barrow HN, Levenson MJ. Necrotizing 'malignant' external otitis caused by *Staphylococcus epidermidis*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 118: 94.
31. Schwarz GA, Blumenkrantz MJ, Sundmaker WL. Neurologic complications of malignant external otitis. *Neurology.* 1971; 21: 1077.
32. Vaisman F, Vaisman M, Rodacki M. Infecao no paciente diabético. In: Rotinas de diagnóstico e tratamento do diabetes mellitus. AC Farmacêutica. 2014; 1: 647-63.
33. Davis JC, Gates GA, Lerner C *et al.* Adjuvant hyperbaric oxygen in malignant external otitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 118: 89.
34. Phillips JS, Jones SE. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5: CD004617.
35. Tellez LG, Rodriguez-Montes JA, deLis SF *et al.* Acute emphysematous cholecystitis: report of twenty cases. *Hepatogastroenterolog I.* 1999; 46: 2144-8.
36. Rocha JL, Baggio HC, Cunha CA *et al.* Aspectos relevantes da interface entre diabetes mellitus e infecao. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46 (3): 221-9.
37. Collin HL, Uusetupa M, Niskanen L. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin-dependente diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1998; 69(9): 962-6.
38. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS *et al.* Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a metaanalysis. *J Diabetes Complications.* 2006; 20: 59-68.
39. Oliver RC, Tervonen T. Diabetes – a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol.* 1994; 65(5 Suppl): 530-8.
40. Markkanen H, Koivisto AM, *et al.* Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1998; 69:962-6.
41. Taylor GW, Burt BA, Becker MP *et al.* Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1996; 67: 1085-93.
42. Serrano C, Pérez C, Sabogal D. Effect of periodontal therapy on metabolic control and an inflammatory mediator in type 2 diabetic subjects: a report on 17 consecutive cases. *I J Int Acad Periodontol.* 2012; 14(2):26-34.
43. Sader HS, Jones RN, Silva JB, SENTRY Latin American Participants Group. Skin and soft tissue infections in Latin American medical center: Four-year assessment of the pathogen frequency and antimicrobial susceptibility patterns. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002; 44(3): 281-8.
44. Sinert R, Adamson O, Johnson E *et al.* The incidence of previously undiagnosed diabetes mellitus in patients with soft tissue infections. *Acad Emerg Med.* 2001; 8: 538.
45. Nyirjesy P, Sobel JD. Genital mycotic infections in patients with diabetes. *Postgrad Med.* 2013 May; 125(3): 33-46.
46. Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA. Necrotizing fasciitis. *Chest.* 1996; 110: 219-29.
47. Ustin JS, Malangoni MA. Necrotizing soft-tissue infections. *I Crit Care Med.* 2011; 39(9), 2156-2162.
48. Polizelli DV, Geraldino GC, Narvaes E *et al.* Pyomyositis associated with diabetes mellitus and liver cirrhosis. *Rev Bras Reumatol.* 2010 Jul-Aug; 50(4): 472-7.
49. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 15; 59(2): e10-52.
50. Thuluvath PJ, John PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race. A case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(2): 438-41.
51. Leite N. Diabetes e fígado. In: Rotinas de diagnóstico e tratamento do diabetes mellitus. AC Farmacêutica 2014; (1): 613-33.
52. Reilly ML, Poissant T, Vonderwahl CW *et al.* Incidence of acute hepatitis B among adults with and without diabetes, 2009-2010. Presented at the 49th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America and the HIV Medicine Association 2011; Boston, MA, Oct 20-23.
53. American Diabetes Association. Foundations of Care: Education, Nutrition, Physical Activity, Smoking Cessation, Psychosocial Care, and Immunization Diabetes Care. 2015 Jan; 38(Suppl 1): S20-S30.
54. Rawat J, Sindhwani G, Biswas D. Effect of age on presentation with diabetes: Comparison of nondiabetic patients with new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Lung.* 2011; 28(3): 187-90.
55. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H *et al.* Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5: 455-61.
56. Seiscento M. Tuberculosis in Special Settings: HIV, diabetes mellitus, mellitus and renal failure. *Pulmo RJ.* 2012; 21(1): 23-26.
57. Jeon CY, Haan MN, Cheng C *et al.* *Helicobacter pylori* infection is associated with na increased rate of diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35 (3): 520-5.
58. Chen Y, Blaser MJ. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glycated hemoglobina levels. *J Infect Dis.* 2012; 205(8): 1195-202.
59. King JT, Goulet JL, Perkal MF *et al.* Glycemic contrl and infections in patients with diabetes undergoing noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2011; 253 (1):158-65.
60. Sentochnik DE, Eliopoulos I. Infection and Diabetes. In: (ed.) Joslin's diabetes mellitus. 14<sup>th</sup> ed. 2005;1017-1034.
61. Laffel L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29(4): 707-23.
62. Silvestre J, Carvalho S, Mendes V *et al.* Metformin-induced lactic acidosis: a case series. *J Med Case Rep.* 2007 Oct 31; 1: 126.
63. El Ghandour S, Azar ST. Dysglycemia associated with quinolones. *Prim Care Diabetes.* 2015 Jun; 9(3): 168-71.
64. Chou HW, Wang JL, Chang CH *et al.* Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis.* 2013; 57: 971.
65. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT *et al.* Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar; 94(3): 741-5.
66. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B *et al.* Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *I Trop Med Int Health.* 2010; 15(11):1289-99.



## Parte 3

# Tratamento do Diabetes Mellitus e suas Complicações



# Educação em Diabetes

## Introdução

A partir dos anos 1980, o tratamento do diabetes vem se tornando cada vez mais complexo com a incorporação de novas classes terapêuticas, além de uma série de novas tecnologias ao alcance do paciente para uso em seu dia a dia. Tanto profissionais de saúde como pacientes são instigados a lidar com essas informações e compartilhar conhecimentos para melhor gerenciamento do diabetes.

Desde o início do diagnóstico, pacientes e seus familiares devem adquirir esses conhecimentos e desenvolver habilidades necessárias para o autocuidado.

Denomina-se *educação em diabetes* o processo de desenvolvimento dessas habilidades e a incorporação de ferramentas necessárias para atingir as metas estabelecidas em cada etapa do tratamento. Portanto, a educação em diabetes é a principal ferramenta para a garantia do autocuidado que permitirá o autocontrole por parte do paciente.

A educação em diabetes evoluiu muito nos últimos anos e as técnicas atuais para o estímulo e treinamento para o autocuidado utilizam um modelo mais focado no paciente, buscando promover mudanças de comportamento mais positivas. Só se pode considerar a educação em diabetes efetiva se esta resultar em “mudanças e/ou aquisição de comportamentos”, caso contrário, podemos estar somente transmitindo informações.

A educação em diabetes também pode ser a interface entre a prática clínica e a pesquisa, já que deve incorporar as necessidades, os objetivos e as experiências de vida do indivíduo, levando em consideração as evidências científicas.

Os principais objetivos da educação em diabetes são:

- Reduzir as barreiras entre as pessoas com diabetes, seus familiares, as comunidades e os profissionais da saúde
- Promover a autonomia das pessoas com diabetes quanto aos seus hábitos no trato com a doença
- Melhorar os resultados clínicos
- Prevenir ou retardar o aparecimento do diabetes ou de suas complicações agudas e crônicas
- Proporcionar qualidade de vida.

Para o alcance desses objetivos, é preciso capacitar e motivar o indivíduo para as escolhas adequadas ante diversas situações, a fim de que este desenvolva comportamentos de autocuidado e solucione problemas mais comuns do dia a dia.

Essa capacitação e a motivação devem ser feitas por profissionais e equipes qualificadas em educação em diabetes.

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para a *educação em diabetes* têm como objetivo orientar os profissionais da saúde a incorporarem e utilizarem essa ferramenta em todas as suas práticas com pessoas com diabetes, considerando as especificidades de cada grupo de pacientes.

## Estágios da mudança de comportamento

O educador em saúde necessita conhecer a pessoa com diabetes *mellitus*, e saber ouvi-la é uma das melhores estratégias para isso. A problematização depende desse entendimento sobre os questionamentos pessoais e suas atividades diárias, contextualizando, assim, a realidade do educando com as mudanças necessárias para um bom controle do diabetes e sua convivência com a doença. O educador não deve impor conceitos e rotinas, mas sim ouvir o educando e juntos decidirem qual é a melhor maneira de introduzir hábitos saudáveis, realizar cuidados básicos e estabelecer terapêuticas (D).<sup>1,2</sup>

O educador em diabetes deve despertar na pessoa a curiosidade sobre a doença dela e a compreensão de que o conhecimento produz o autocuidado, capaz de prevenir complicações, além de melhorar a qualidade de vida e aumentar a longevidade. Sendo assim, reforça-se o conceito de que ensinar não é transferir conteúdo a ninguém. O educador tem de estar “com” o educando e não “sobre” o educando, precisa ajudá-lo a superar as dificuldades e adaptar os novos conceitos propostos (D).<sup>2</sup>

O diagnóstico de uma doença crônica, para a maioria das pessoas, modifica profundamente a vida de cada uma delas. Essas modificações estão relacionadas com as suas atividades cotidianas, pois, desde o estabelecimento do diagnóstico, ocorrem sentimentos de angústia e desespero perante a percepção do pouco controle acerca da própria vida, o que diminui sua potência para agir e pensar. Essa situação leva as pessoas a necessitarem de cuidado integral de saúde, envolvendo os aspectos biológicos, culturais, sociais, econômicos, psicológicos, entre outros.

Para compreender melhor o momento do educando, sugere-se que o educador conheça o Modelo Transteórico de Mudança de Comportamento proposto por Prochaska, Norcross e DiClemente (1994), que define a existência de cinco estágios de mudança que os indivíduos percorrem ao alterar o próprio comportamento (A).<sup>3</sup>

## Pré-contemplação

O educando não tem consciência de um determinado problema ou não lhe dá importância suficiente para que seja iniciada uma tentativa de mudança de atitude. Pessoas do seu convívio podem enxergar a necessidade de mudança, mas ele mesmo não se dispõe a mudar e, normalmente, não quer lidar com o problema.

## Contemplação

O educando identifica o problema e inicia uma discussão (interna e/ou externa) a respeito da necessidade de mudar. A pessoa sabe a direção que necessita tomar, porém ainda não se vê apta a enfrentar a mudança. Caracterizado por uma indecisão entre os prós e os contras de manter o comportamento atual.

## Preparação

Momento no qual existe uma determinação de iniciar o processo de mudança em um futuro próximo. Tem-se clara consciência da necessidade de mudança e que este é o caminho mais vantajoso para si. Começa, então, a definição de estratégias e de como irá conseguir mudar o seu comportamento.

## Ação

Normalmente, esse é o estágio em que a decisão de mudança de comportamento é exteriorizada em atitudes concretas e pode ser observado por outras pessoas, e esse reconhecimento por parte dos outros sobre o esforço para mudanças reforça tais comportamentos. Nesse estágio, podem ocorrer recaída para o comportamento antigo ou a manutenção com sucesso do novo comportamento.

## Manutenção

Estágio no qual se busca não perder o que foi conquistado no estágio anterior. É a manutenção do desejo de mudança. Momento que exige o maior esforço e a atenção para prevenir lapsos e relapsos que levem ao comportamento antigo indesejado.

Entender esses estágios do comportamento é fundamental para auxiliar no processo de educação. Dessa maneira, a educação em saúde, ligada à cidadania e à mudança de comportamento, é uma atividade planejada que objetiva criar condições para produzir as alterações de comportamento desejadas, tratando o público-alvo como objeto de transformação. O educador e o educando tornam-se sujeitos que aprenderão com as experiências de ambos, tornando o processo natural e capaz de promover mudanças (B).<sup>4</sup>

Ações educativas realizadas na perspectiva dialogal, reflexiva e crítica poderão ser instrumento efetivo para a formação de um conhecimento crítico que possibilitará ampliar a compreensão dos indivíduos e sua autonomia diante das condições de vida e saúde, no caso o diabetes.

Os resultados de estudos divulgados na literatura têm reforçado a importância de estratégias promotoras de mudanças comportamentais, incluindo informação, educação e comunicação interpessoal (profissional/indivíduo), adaptadas aos objetivos, ao contexto sociocultural e ao estilo de vida da pessoa com diabetes (B).<sup>5</sup>

O alcance de metas ideais para a educação é um desafio em como transformar o conhecimento em ações práticas na vida real e em utilizar as ferramentas do saber em uma vida mais produtiva, interativa e, conseqüentemente, mais feliz.

Os sistemas de saúde atuais no Brasil enfrentam consultórios médicos sobrecarregados, nos quais o atendimento de pacientes é realizado em consultas muito rápidas e retornos a perder de vista. Essa realidade transfere, tanto para os médicos como para os pacientes com diabetes, maiores dificuldades no tratamento e no alcance das metas terapêuticas.

A dificuldade de aceitação do diagnóstico do diabetes, a escassez de uma equipe multidisciplinar disponível para a educação em diabetes, a limitação de conhecimento e o pouco investimento na área educacional proporcionam grande obstáculo no manejo da doença.

A Associação Americana de Educadores em Diabetes (AADE) criou regras para colocar em prática a educação em diabetes. Primeiramente, definem os vários níveis de educadores, as responsabilidades de cada um e a interação da equipe multidisciplinar no tratamento da doença. Tal projeto visa encorajar os pacientes na modificação do seu estilo de vida e na adoção de comportamentos de autocuidado apresentando informações básicas sobre o diabetes e o treinamento dos pacientes, familiares e cuidadores no uso de todos os dispositivos disponíveis no tratamento, promovendo interatividade em todas as etapas do tratamento e da evolução educacional. O processo terapêutico é estabelecido pela introdução de uma equipe composta por profissionais como médicos, educadores físicos, nutricionistas, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, farmacêuticos, dentistas, dentre outros, incluindo o paciente em todas as decisões, atuando de maneira ativa no tratamento do diabetes.

Vale a pena ressaltar que a individualização no tratamento do diabetes é extremamente importante.

Citando Dr. Christopher Saudek, diretor do John Hopkins Diabetes Center, “nenhuma ferramenta de manejo do diabetes – nenhuma medicação oral, insulina ou dispositivo médico – é tão importante quanto os serviços de um educador em diabetes”.

A educação em diabetes deve partir de uma intensa mobilização social para a divulgação dos sinais e sintomas do diabetes, com divulgação de dados que façam as pessoas reconhecerem os riscos do mau controle e/ou diagnóstico do diabetes e procurem ajuda antes mesmo do aparecimento de qualquer uma das complicações da doença.

O treinamento da equipe deve ser constante e integrado, baseado na atualização das últimas pesquisas e tratamentos, para assim dar suporte efetivo na qualidade do programa desenvolvido.

Esse programa deve incluir conhecimento básico do que é o diabetes, regras básicas de que modo manejá-lo, sobre monitoramento, alimentação adequada, medicamentos, armazenamento, tomadas de atitude em situações de risco, viagens, passeios, vida a dois etc.

A equipe deve promover entrevistas individuais além de realizar atividades em pequenos grupos com assuntos específicos, como plano alimentar, exercícios físicos adequados, práticas do autocuidado na redução de fatores de risco, técnicas motivadoras e o dia a dia vivendo com diabetes.

As atividades que permitem exposição das dúvidas proporcionam uma quebra de paradigmas quanto a mitos e verdades sobre a doença, possibilitando abordar todo tipo de assunto com clareza e sem preconceito.

Para que um programa de educação em diabetes seja desenvolvido com foco no autocuidado e na melhora da qualidade de vida, precisa abordar vários temas. Sugere-se o uso de um questionário para identificar o nível de informação e qualidade de vida (B).<sup>6</sup> Pode-se iniciar um programa mais simples com relação a um plano alimentar, exercícios de simples execução, dia a dia com diabetes e motivação para a realização do autocuidado. Na evolução do processo educativo, novas informações e revisão de outras podem ser intensificadas e aprofundadas.

A conquista do autocuidado promove o conhecimento profundo e oferece liberdade nas escolhas de vida, favorecendo muito a qualidade de vida geral do indivíduo com diabetes.

Toda a abordagem educativa deve ter como meta transformar o diabetes em parte integrante da vida do paciente, e não de maneira controladora e ameaçadora.

A falta de conhecimento sobre a doença, por parte tanto dos cuidadores e familiares quanto dos próprios pacientes, associada a inadequadas capacitação e integração entre os profissionais de saúde, relaciona-se diretamente ao problema da adesão.

Essas constatações apontam para a ineficácia das estratégias tradicionais, sendo necessário que se incorporem nos serviços de saúde novas abordagens capazes de motivar os pacientes com diabetes, fazendo com que estes se sensibilizem para a adoção de novos hábitos de estilo de vida, conscientizando os mesmos sobre os riscos que a doença pode trazer caso não haja o controle glicêmico (A).<sup>7</sup>

A educação em saúde é reconhecida como um processo de responsabilidade dos serviços de saúde, das instituições sociais e da população para a qual se dirige. Por conta disso, faz-se necessário levar em consideração a opinião da população sobre suas necessidades reais e as sentidas, as quais são distintas das percebidas pelos profissionais de saúde. É imprescindível conhecer e respeitar os valores, as tradições e os estereótipos, bem como fomentar a responsabilidade individual e comunitária por meio de métodos participativos de educação. Intervenções educativas levam inclusive à melhora dos índices de massa corpórea das pessoas com diabetes (A).<sup>7</sup>

Estudos comprovam que a realização de encontros educativos possibilita modificações significativas no estilo de vida, contribuindo, assim, para a promoção da saúde e do bem-estar. Muitas vezes, a difícil adaptação da pessoa com a doença tem como base a falta de motivação, relacionada com o desconhecimento quanto às complicações. Mudanças no estilo de vida são difíceis de serem implementadas, mas muitos hábitos podem ser modificados com estimulação constante ao longo do acompanhamento interdisciplinar (B).<sup>8,9</sup>

Dinâmicas de grupo proporcionam um forte incentivo para a educação em diabetes. Por serem interativas, valorizam o relato das experiências dos próprios participantes, permitindo um processo integrador. Os resultados de estudos divulgados na literatura confirmam que a atuação da equipe multidisciplinar no processo de ensino-aprendizagem favorece a efetivação de um trabalho grupal, estimulando a socialização

e a consequente troca de experiências entre o grupo, aumentando, desse modo, o conhecimento do indivíduo acerca da própria doença, tornando-o mais consciente (A).<sup>10</sup>

Por outro lado, o atendimento individual tem grande efetividade no estímulo à mudança de comportamento, já que, com essa abordagem, consegue-se conhecer o indivíduo, seus anseios, seus hábitos de vida e suas práticas de gerenciamento do cuidado. As orientações podem ser realizadas de acordo com as necessidades de cada um. Deve-se levar em consideração a autonomia da pessoa: mais do que transferir conhecimentos, o educador precisa abrir espaço para que seu público construa os próprios objetivos (A).<sup>11</sup>

Em uma abordagem centrada no paciente, a comunicação eficaz é considerada a rota para o engajamento do paciente (A).<sup>12</sup> Essa abordagem inclui entender os aspectos emocionais envolvidos, interpretar as percepções e os conhecimentos mediante o que foi exposto pelo paciente e, por meio de perguntas abertas, entender o desejo de mudança para o autocuidado. Questões como as apresentadas a seguir proporcionam uma avaliação centrada na pessoa com diabetes que podem ser usadas no diagnóstico e/ou em outros encontros para auxiliar no processo educativo contínuo (A).<sup>13</sup> São elas:

- Em que o diabetes afeta sua rotina diária e de sua família?
- Quais dúvidas você tem sobre o diabetes?
- Qual a parte mais difícil em lidar com o diabetes?
- O que lhe causa mais preocupação ou mais dificuldade?
- O que você já faz ou ainda pode melhorar para aperfeiçoar o controle do seu diabetes?

Remover as barreiras de acesso e aumentar os cuidados no atendimento pode ser viável pela utilização de dados para coordenar a assistência e capacitação da força de trabalho. Estudos têm demonstrado a eficácia da implementação de programas de educação em diabetes que se conectam diretamente com a atenção primária, na melhora dos resultados clínicos e comportamentais relacionados com a doença.

A educação em diabetes passa, então, a ser conceituada como um processo sobre condições de vida e saúde, alterando a qualidade de vida, propiciando mudanças individuais, coletivas e institucionais. É um dos mais importantes investimentos a longo prazo, já que os custos da saúde dos indivíduos com diabetes e os gastos sociais decorrentes das complicações da doença são altos (B).<sup>14</sup>

Existem evidências de que a interação do profissional de saúde com a pessoa com diabetes pode favorecer um diálogo que propicia mudanças de comportamento, desde que ocorra uma adequação da linguagem por parte do profissional. O saber escutar e uma análise em conjunto (profissional e paciente) sobre as falas e percepções são determinantes para aprofundar o diálogo em torno das necessidades e demandas em um processo de interação que visa à melhora do autocuidado e ao consequente sucesso no controle do diabetes (B).<sup>15</sup>

Rickheim *et al.* demonstraram que a educação realizada de maneira individual (por intermédio de consultas com nutricionistas, enfermeiras ou outros educadores), comparada à educação em grupos de pacientes, utilizando-se a mesma

metodologia, foi equivalente no progresso do controle metabólico, visto que o aprendizado em grupo apresentou melhor relação custo-benefício (A).<sup>16</sup>

Conforme citado, a Associação Americana de Educadores em Diabetes (AADE) sugere a aplicação de sete medidas de avaliação comportamental para identificar a qualidade dos resultados obtidos com um programa de educação efetivo. A seguir, apresenta-se uma breve descrição de comportamentos direcionados a pacientes e profissionais de saúde, que pode facilitar essa avaliação:

- Comer saudavelmente: fazer escolhas alimentares saudáveis, considerando o tamanho das porções e os melhores horários para consumi-las. Ao fazer seleção de alimentos apropriados, as crianças e os adolescentes, por exemplo, podem crescer e desenvolver-se sem prejuízo pela disfunção. Algumas das habilidades a serem empregadas para o desenvolvimento desse comportamento incluem: leitura de rótulos, planejamento, preparo e fracionamento de refeições, controle das porções e contagem dos carboidratos dos alimentos
- Praticar atividade física: a atividade regular é importante para o condicionamento físico geral, controle de peso e da glicose no sangue. Também pode melhorar o índice de massa corporal, controlar os lipídios, a pressão arterial e redução do estresse. Educadores em diabetes podem ajudar a lidar com possíveis barreiras, como limitações físicas, ambientais, psicológicas e de tempo. O desenvolvimento de um plano de atividades equilibradas e apropriadas ao plano alimentar e de medicação é importante
- Vigiar as taxas: o automonitoramento diário de glicose no sangue fornece às pessoas com diabetes informações que permitem avaliar como está sua alimentação, a prática da atividade física, o uso, os horários e as doses dos medicamentos. Importante também verificar regularmente a pressão arterial, a cetona na urina e o peso, além de reconhecer os demais controles regulares solicitados pelo médico em sua rotina de visitas. Os pacientes devem ser orientados sobre escolha de equipamentos, diário glicêmico e frequência dos testes, valores-alvo, interpretação e utilização dos resultados
- Tomar os medicamentos: o diabetes é uma doença progressiva. Dependendo do tipo de diabetes, a equipe de saúde deverá ser capaz de avaliar sobre os medicamentos utilizados e ajudar na compreensão de como estes atuam em seu organismo. O mesmo com relação à aplicação, ao transporte e ao manuseio da insulina. Uma terapia medicamentosa eficaz, em combinação com escolhas de estilo de vida saudáveis, pode diminuir os níveis de glicose no sangue, reduzir o risco de complicações do diabetes e produzir outros benefícios clínicos
- Adaptar-se saudavelmente: o estado de saúde e a qualidade de vida são afetados por fatores psicológicos e sociais podendo influenciar a motivação de uma pessoa a manter seu diabetes sob controle. Uma parte importante do trabalho do educador em diabetes é identificar a motivação do indivíduo para mudança de comportamento, ajudando-o a estabelecer metas clínicas e comportamentais alcançáveis, com orientações sobre os múltiplos obstáculos

- Resolver problemas: a pessoa com diabetes deve desenvolver habilidades para a resolução de problemas relacionados com hiperglicemia e hipoglicemia. Os educadores em diabetes devem orientar as pessoas com diabetes a lidar com as barreiras físicas, emocionais, cognitivas e financeiras, estimulando-as a desenvolver estratégias para esse enfrentamento
- Reduzir riscos: comportamentos efetivos de redução de riscos devem ser estimulados. Uma parte importante do autocuidado é a busca regular de um leque de serviços de prevenção. Educadores em diabetes podem ajudar os pacientes a adquirirem conhecimentos sobre padrões de atendimento, objetivos terapêuticos e serviços de cuidados preventivos para diminuir os riscos. As habilidades a serem desenvolvidas incluem: parar de fumar, inspecionar os pés regularmente, monitorar a pressão arterial, automonitoramento da glicose no sangue e manutenção de registros de cuidados pessoais (A).<sup>17</sup>

No caso específico da educação de pessoas com diabetes tipo 1 e, em especial da criança com diabetes, o foco principal deve ser o alcance da independência e autonomia necessárias, próprias para cada faixa de idade. Novos comportamentos e atitudes precisarão ser aprendidos, visando sempre ao autocontrole da glicemia, à aplicação da insulina e à adaptação nutricional para as atividades diárias.

Os princípios para educar a criança com relação ao diabetes têm de fundamentar-se na motivação (o desejo e a necessidade de aprender sobre a doença); no contexto (idade e maturidade); na interatividade (atividade interessante e lúdica); na significância (importância do assunto); na progressividade (do simples para o complexo, em etapas); no dinamismo (interativa e prática); no reforço (metas e solução de problemas) e na reavaliação, evolução e educação sempre continuada. Novas tecnologias podem ser atrativas, como vídeos, CDs, jogos de computador, mensagem de texto com informações e lembretes telefônicos. A participação em encontros promovidos por associações de diabetes ou experiências em acampamentos educacionais também podem ter ótimo resultado, além de iniciativas criativas, como o uso de bonecos e fantoches, na tentativa de seduzir a criança para seu autocuidado. O envolvimento familiar é fundamental, promovendo a adaptação dos pais ao diagnóstico e aos cuidados diários com o diabetes (A,B).<sup>18-22</sup>

O período da adolescência, quando o indivíduo já faz suas escolhas, devendo ser responsável pelo controle de sua doença, não significa que o cuidado e a responsabilidade do controle do diabetes sejam apenas dele. A incorporação dos pais ao tratamento geralmente está associada a resultados favoráveis. Os aspectos fundamentais a serem trabalhados relacionam-se à comunicação de qualidade entre pais e filho, com uma divisão de papéis. A autonomia do adolescente é muito importante no bom controle da doença (A,B).<sup>23-25</sup>

A utilização de tecnologias como *games*, *website*, fóruns na internet, entre outros, é citada em revisões de literatura que buscaram identificar estudos relevantes que utilizaram abordagens baseadas na tecnologia em programas de educação em diabetes. Estas abordagens têm demonstrado aumento do conhecimento sobre o DM1, maior adesão às questões relacionadas com o autocuidado e bem-estar psicossocial.



O profissional de saúde tem de estar atento quanto à utilização dessas tecnologias que demonstram grande potencial na ajuda quanto à educação efetiva das crianças e jovens. O desenho e a implementação de tais tecnologias devem ser criteriosamente estudados, de maneira a promover o avanço cada vez maior desta utilização, porém com a qualidade e efetividade necessárias (A).<sup>26</sup>

## Avaliação dos programas de educação em diabetes

Avaliar a efetividade do processo de educação significa mensurar, dentre outros, o conhecimento do paciente e da família sobre a doença e o tratamento, as habilidades adquiridas, a adesão, a qualidade de vida, as dificuldades e barreiras no enfrentamento da doença e os resultados clínicos no controle da glicemia, pressão arterial, peso e perfil lipídico. Fatores associados como ansiedade e depressão, resiliência e o impacto das intervenções são fundamentais no processo educacional e no direcionamento das melhores estratégias para atividades das equipes interdisciplinares. Vários instrumentos já foram validados para a população brasileira que podem auxiliar nessas avaliações periódicas (Quadro 1).

Vale ressaltar que os instrumentos também são utilizados na prática clínica, para avaliação sistemática dos diferentes pontos de interesse. Quando usados na avaliação dos programas de educação, devem ser aplicados antes e após a intervenção, definindo-se os períodos de acordo com o item avaliado.

## O educador em diabetes no Brasil | Capacitação

A educação em diabetes no Brasil há muito se estabelece por conta de iniciativas pontuais, seja de serviços ligados ao setor público (estaduais e municipais), entidades privadas (p. ex., hospitais e laboratórios) ou organizações não governamentais (associações de pacientes, principalmente).

No Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus, de 2001, o próprio Ministério da Saúde já admitia a ocorrência de boas iniciativas, em contraponto à falta de atendimento sistemático ao paciente com diabetes. Diz o documento: “Apesar da existência de várias experiências municipais bem-sucedidas quanto à garantia do acompanhamento dos casos de HA e DM no âmbito da atenção básica, em grande parte do país observa-se a falta de vínculo entre os portadores e as unidades de saúde” (A).<sup>42</sup> Vínculo esse que poderia ser estabelecido por meio da educação em diabetes. O próprio documento propõe a atualização dos profissionais da rede básica como um dos meios de promover “a reestruturação e a ampliação do atendimento resolutivo e de qualidade para os portadores dessas patologias na rede pública de serviços de saúde”.

Mas, foi apenas em 2006, com a lei federal 11.347, que o Estado brasileiro se preocupou de fato com a educação do paciente com diabetes. A lei, regulamentada pela Portaria 2.583 do Ministério da Saúde (2007), vincula a disponibilização de medicamentos e insumos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) à participação pessoas com diabetes em programas de educação promovidos pelas unidades de saúde do SUS. Tais programas,

**Quadro 1** Instrumentos validados para avaliação dos programas educacionais.

Avaliações	Instrumentos validados
Adesão medicamentosa	Teste de Morisky (A) <sup>27</sup>
Atividade física	Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (B) <sup>28</sup>
Autocuidado	Perfil de autocuidado do diabetes (DSMP) <sup>*29</sup> Inventário de autocuidado (SCI-R) <sup>**29</sup> Questionário de Atividades de Autocuidado com o Diabetes (SDSCA) <sup>30</sup>
Ansiedade e depressão	Escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD) <sup>31</sup>
Atitudes	Versão brasileira do Questionário de Atitudes (ATT – 19) <sup>32</sup>
Autoeficácia no manejo das insulinas	Escala IMDSES <sup>33</sup>
Conhecimento	Escala de conhecimento no diabetes (DKN-A) <sup>32</sup>
Estado de saúde	Questionário genérico de qualidade de vida (SF-36 e SF-6D) <sup>34</sup>
Qualidade de vida	WHOQOL-Brief (escala de qualidade de vida da OMS abreviada) <sup>35</sup>
Qualidade de vida relacionada com o diabetes	DQOL-Brasil <sup>† 36</sup> DQOLY <sup>‡37</sup>
Qualidade de vida na doença renal	KDQOL-SF <sup>™38</sup>
Resiliência	Escala de resiliência <sup>39</sup>
Sobrecarga dos cuidadores	Escala Zarit <sup>40</sup>
Sofrimento associado ao conviver com diabetes	B-PAID (versão brasileira da escala PAID) <sup>**41</sup>

\*Diabetes self-management profile (DSMP); \*\*Self-care inventory-revised (SCI-R); Problem areas in diabetes (PAID); Diabetes Self-care Activities Questionnaire (SDSCA); IMDSES (insulin management diabetes self-efficacy); Kidney disease quality of life short form (KDQOL-SF<sup>™</sup>); †Diabetes quality of life measure (DQOL); ‡Diabetes quality of life for youths (DQOLY).

segundo a portaria, devem abordar “componentes do cuidado clínico, incluindo a promoção da saúde, o gerenciamento do cuidado e as atualizações técnicas relativas ao diabetes *mellitus*”, sempre tendo como objetivo desenvolver a autonomia do paciente para o autocuidado. Para tanto, a portaria preconiza uma abordagem terapêutica multiprofissional, além da participação do paciente e seu envolvimento constante e harmonioso com a equipe de saúde.

## Programas de capacitação de profissionais

A capacitação dos profissionais é essencial para o sucesso de um programa de educação em diabetes (A).<sup>43</sup> Daí por que o advento da lei federal e a sua regulamentação intensificaram a necessidade de investir-se na formação do educador em diabetes no Brasil.

Em 2007, a SBD e a ADJ Diabetes Brasil, com o apoio da IDF-SACA (do inglês South America and Central America, região que abrange os países da América Central, do Sul e Caribe), deram início ao programa Educando Educadores – Curso de Qualificação de Profissionais de Saúde em Educação em Diabetes. O programa tem por base os sete comportamentos do autocuidado, definidos pela Associação Americana de Educadores em Diabetes (AADE), para nortear a prática educativa e identificar a qualidade dos resultados obtidos com um programa de educação efetivo (A).<sup>44</sup>

Na esteira da experiência do Educando Educadores, surge uma iniciativa voltada para um segmento profissional específico. A edição da RDC 44/2009 da Anvisa (B),<sup>45</sup> que normatizou a prestação de serviços farmacêuticos – dentre os quais, a glicemia capilar –, evidenciou a necessidade de qualificar os profissionais de farmácia que atuam em pontos de venda de redes privadas, farmácias hospitalares e postos de saúde para o atendimento do paciente com diabetes. O programa Aprifarma (Aprimoramento em Diabetes para Farmacêuticos) foi desenvolvido pela ADJ Diabetes Brasil em parceria com o Conselho Federal de Farmácia e com o apoio da IDF. Inicialmente, o curso foi realizado presencialmente, sendo ministrado para mais de 1.800 farmacêuticos de 16 estados do país, em 31 edições. Em 2013, o Aprifarma foi lançado na versão *e-learning*. O modelo mostra potencial para ser replicado para outras categorias profissionais.

Outra iniciativa em prol da capacitação do profissional de saúde na educação em diabetes é o Mestrado Profissional em Educação em Diabetes da Santa Casa de Belo Horizonte (MG), criado em 2011.

## Conclusão

A educação em diabetes é a principal ferramenta para a garantia do autocuidado que possibilitará o autocontrole por parte do paciente.

Para garantir seu resultado efetivo é fundamental que o trabalho em equipe seja considerado e a qualificação desta equipe, essencial.

Cada pessoa com diabetes deve ser considerada individualmente nas estratégias e etapas de tratamento, que devem incluir a educação, e ser envolvida em todos os processos de estabelecimento de metas de controle e aquisição de novos comportamentos.

Os profissionais da equipe precisam ser qualificados e atualizados, pois pelo fato de o diabetes necessitar de uma atenção contínua, técnicas educativas devem ser elaboradas a partir do conhecimento prévio dos atendidos, além do desenvolvimento de planos de cuidado conjunto para autonomia da pessoa atendida, familiares e cuidadores.

## Referências bibliográficas

- Mulcahy K, Maryniuk M, Peeples M *et al.* Diabetes self-management education core outcomes measures. *The Diabetes Educator*. 2003 sep-oct; 29(5).
- Freire P. *Pedagogia da autonomia: saberes necessários à prática educativa*. São Paulo: Paz e Terra, 1996.
- Prochaska JO, Norcross JC, DiClemente CC. *Changing for good*. Harper Collins Books, 1994.
- Gazzinelle MF, Gazzinelli A, Reis DC. Educação em saúde: conhecimentos, representações sociais e experiências da doença. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21(1):200-6.
- Freire P. *Pedagogia da autonomia: saberes necessários à prática educativa*. 24ª ed. São Paulo: Paz e Terra, 2002.
- Cabrera-Pivaral CE, González-Pérez G, Veja-López MG *et al.* Impacto de la educación participativa en el índice de masa corporal y glicemia en individuos obesos con diabetes tipo 2. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(1):275-81.
- Costa JA, Balga RSM, Alfenas RCG *et al.* Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde. *Rev Ciência e Saúde Coletiva*. 2011; 16(3):2001-9.
- Silva ARV, Macêdo SF, Vieira NFC *et al.* Educação em saúde a portadores de diabetes mellitus tipo 2: revisão bibliográfica. *Rev Rene*. 2009; 10(3):146-51.
- Grillo MFF, Gorini MIPC. Caracterização de pessoas com Diabetes mellitus tipo 2. *Rev Bras Enferm*. 2007; 60(1):49-54.
- Mensing C, Boucher J, Cypress M *et al.* National standards for diabetes self-management education Task Force to Review and Revise the National Standards for Diabetes Self-Management Education Programs. *Diabetes Care*. 2000; 23(5):682-9.
- Tavares DMS, Rodrigues RA. Partezani educação conscientizadora do idoso diabético: uma proposta de intervenção do enfermeiro. *Rev Esc Enferm USP*. 2002; 36(1):88-96.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35:1364-79.
- Powers MA, Davidson J, Bergenstal RM. Glucose pattern management teaches glycemiarrelated problem-solving skills in a diabetes self-management education program. *Diabetes Spectrum*. 2013; 26:91-7.
- Zanetti ML, Otero LM, Peres DS *et al.* Evolução do tratamento de pacientes diabéticos utilizando o protocolo Staged Diabetes Management. *Acta Paul Enferm*. 2007; 20(3):338-44.
- Santos MA, Peres DS, Zanetti ML *et al.* Programa de educação em saúde: expectativas e benefícios percebidos por pacientes diabéticos. *Rev Enferm UERJ*. 2009; 17(1):57-63.
- Rickheim PR, Weaver TW, Flader JL *et al.* Assessment of group versus individual diabetes education. *Diabetes Care*. 2002; 25:269-74.
- American Association of Diabetes Educators (AADE). Disponível em: <<http://www.diabeteseducator.org/ProfessionalResources/AADE7>>.
- Pélicand J, Gagnayre R, Sandrin-Berthon B *et al.* A therapeutic education programme for diabetic children: recreational, creative methods, and use of puppets. *Patient Educ Couns*. 2006; 152-63.
- Delamater AD. Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8:340-8.
- Silverstein J, Kligensmith G, Plotnick L *et al.* Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(1):186-212.
- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). *Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007*. Swift PGF. Diabetes education. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8:103-9.
- Knowles J, Waller H, Christine E *et al.* The development of an innovative education curriculum for 11-16yr old children with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Pediatr Diabetes*. 2006; 7:322-8.
- Wysocki T, Greco P, Harris MA *et al.* Behavior therapy for families for adolescents of diabetes: maintenance of treatment effects. *Diabetes Care*. 2001; 24:441-6.
- Wysocki T, Harris M, Greco P *et al.* Randomized controlled trial of behavior therapy for families adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Psychol*. 2000; 25(1):23-33.

25. Wiebe DJ, Berg CA, Korbel C *et al.* Children's appraisals of maternal involvement in coping with diabetes: Enhancing our understanding of adherence, metabolic control, and quality of life across adolescence. *J Pediatr Psychol.* 2002; 30(2):167-78.
26. Cooper H, Cooper J, Milton B. Technology-based approaches to patient education for young people living with diabetes: a systematic literature review. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10:474-83.
27. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24(1):67-74.
28. Matsudo S. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de Validade e Reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde.* 2001; 6(2):5-18.
29. Teló GH, de Souza MS, Schaan BDA. Cross-cultural adaptation and validation to Brazilian Portuguese of two measuring adherence instruments for patients with type 1 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2014; 6(1):141.
30. Michels MJ, Coral MH, Sakae TM *et al.* Questionnaire of Diabetes Self-care Activities: translation, cross-cultural adaptation and evaluation of psychometric properties. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(7):644-51.
31. Santos FR, Bernardo V, Gabbay MA *et al.* The impact of knowledge about diabetes, resilience and depression on glycemic control: a cross-sectional study among adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013; 5(1):55.
32. Torres HC, Virginia AH, Schall VT. Validation of Diabetes mellitus Knowledge (DKN-A) and Attitude (ATT-19) Questionnaires. *Rev Saúde Pública.* 2005; 39(6):906-11.
33. Gastal DA, Pinheiro RT, Vazquez DP. Self-efficacy scale for Brazilians with type 1 diabetes. *São Paulo Med J.* 2007; 125(2):96-101.
34. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB *et al.* Validation of the Brazilian version of the generic six-dimensional short form quality of life questionnaire (SF-6D Brazil). *Cien Saúde Colet.* 2011; 16(7):3103-10.
35. Fleck MP, Louzada S, Xavier M *et al.* Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-brief. *Rev Saúde Pública.* 2000; 34(2):178-83.
36. Correr CJ, Pontarolo R, Melchior AC *et al.* Translation to Portuguese and validation of the Diabetes Quality Of Life Measure (DQOL-Brazil). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008; 52(3): 515-22.
37. Brasil F, Pontarolo R, Correr CJ. Qualidade de vida em adultos com diabetes tipo 1 e validade do DQOL-Brasil. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.* 2014; 35(1):105-12.
38. Duarte PS, Miyazaki MC, Ciconelli RM *et al.* Translation and cultural adaptation of the quality of life assessment instrument for chronic renal patients (KDQOL-SF). *Rev Assoc Med Bras.* 2003; 49(4):375-81.
39. Pesce RP, Assis SG, Avanci JQ *et al.* Adaptação transcultural, confiabilidade e validade da escala de resiliência. *Cadernos de Saúde Pública.* 2005; 21:436-48.
40. Bandeira M, Calzavara MG, Freitas LC *et al.* Family Burden Interview Scale for relatives of psychiatric patients (FBIS-BR): reliability study of the Brazilian version. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007; 29(1):47-50.
41. Gross CC, Scain SF, Scheffel R *et al.* Brazilian version of the Problem Areas in Diabetes Scale (B-PAID): validation and identification of individuals at high risk for emotional distress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76(3):455-59.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas da Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: hipertensão arterial e diabetes mellitus. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
43. Funnell MM, Brown TL, Childs BP *et al.* National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care.* 2014 jan; 37(Suppl 1):S144-S53.
44. American Association of Diabetes Educators (AADE). Individualization of diabetes self-management education. *Diabetes Educ.* 2002; 28:741-9.
45. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/pdf/180809\\_rdc\\_44.pdf](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/pdf/180809_rdc_44.pdf)>.

# Como Prescrever o Exercício no Tratamento do Diabetes Mellitus

## Benefícios do exercício físico no diabetes mellitus

Existem evidências científicas dos efeitos benéficos do exercício físico na prevenção e no tratamento do diabetes mellitus (DM).<sup>1-3</sup> O exercício previne o DM tipo 2 (DM2), principalmente nos grupos de maior risco, como os obesos e os familiares de diabético.<sup>1,4,5</sup> Em adição, indivíduos fisicamente ativos e aqueles com melhor condição aeróbica apresentam menor incidência de DM2 (A).<sup>4,6,7</sup>

Por outro lado, sabemos que diabéticos apresentam menor condição aeróbica, menos força muscular e menos flexibilidade do que seus pares da mesma idade e sexo sem a doença. Essa menor capacidade, decorrente das alterações metabólicas e suas consequências, assim como a menor capilarização tipicamente observada nos diabéticos, podem ser contrabalanceadas com o exercício físico. Desse modo, diabéticos fisicamente ativos e/ou em boa condição aeróbica apresentam melhor prognóstico do que aqueles inativos e/ou com baixa condição aeróbica.<sup>8</sup> A observação de que diabéticos sedentários têm menores consumo máximo de oxigênio, débito cardíaco e capacidade de extração tecidual de oxigênio, refletida por uma menor diferença arteriovenosa de oxigênio para exercícios submáximos e máximos, quando comparados com sedentários não diabéticos, evidencia o impacto das alterações metabólicas que cronicamente atuam e comprometem a capacidade física dos diabéticos.<sup>9,10</sup> O treinamento aeróbico regular proporciona condições de reverter parcial ou totalmente algumas das disfunções provocadas pela hiperglicemia crônica.

O exercício físico age de maneira específica sobre a resistência insulínica, independentemente do peso corporal. Indivíduos fisicamente mais ativos têm níveis mais baixos de insulina circulante, melhor ação em receptores e pós-receptores de membrana, melhor resposta de transportadores de glicose, maior capilarização nas células musculares esqueléticas e melhor função mitocondrial, quando comparados com indivíduos menos ativos, independentemente do peso e do índice de massa corporal (IMC). O exercício físico também atua na redução do peso corporal, que, por si só, já reduz o risco de DM2 e auxilia no tratamento do DM de modo geral.<sup>11</sup> A atividade física promove maior capilarização das fibras musculares e melhor função mitocondrial, melhorando a sensibilidade dos tecidos à insulina. Observa-se maior sensibilidade à insulina nas 24 a 72 h após uma sessão de exercício, com au-

mento da captação da glicose nos músculos e nos adipócitos e redução da glicemia sanguínea. Além disso, o exercício eleva a captação da glicose sanguínea para os músculos por mecanismos não dependentes de insulina, envolvendo o transportador de glicose 4 (GLUT4), proteína transportadora da glicose muscular ativada pela contração muscular. Assim, o exercício facilita o metabolismo glicídico e sua eficiência, melhorando a regulação glicêmica, o que pode ser observado pelas menores concentrações basal e pós-prandial de insulina, bem como pela redução da hemoglobina A1c (HbA1c) nos diabéticos fisicamente ativos, em relação aos sedentários.<sup>2,3</sup>

Estudos randomizados e metanálises evidenciam que exercício físico estruturado que consiste em exercício aeróbico,<sup>2,12,13</sup> treinamento de resistência, ou ambos, por pelo menos 12 semanas, está associado à redução da HbA1c em 0,77% dos pacientes com DM2 em média, quando comparado com o grupo-controle, e que maiores reduções da HbA1c são observadas em exercícios com duração superior a 150 minutos por semana (redução de 0,89%), em comparação com exercícios de duração menor (redução de 0,35%).<sup>13</sup> O exercício físico estruturado foi superior ao aconselhamento de exercício físico e este só se mostrou efetivo na redução da HbA1c quando associado à orientação dietética concomitante.<sup>13</sup> Outra observação interessante é que 1 h de ciclo estacionário não modifica apreciavelmente a glicemia de jejum em indivíduos com DM, porém produz um impacto extremamente favorável quando estes mesmos indivíduos se apresentam no período pós-prandial. Pode-se, então, especular que o exercício físico tem um papel importante na prevenção da elevação exagerada dos níveis glicêmicos no período pós-prandial em pacientes com DM. Dessa maneira, o melhor momento do diabético se exercitar é cerca de 30 minutos após uma refeição, quando a glicose ingerida será utilizada como substrato energético, evitando a hiperglicemia pós-prandial.<sup>14</sup>

O diabetes reduz a expectativa de vida em 5 a 10 anos e aumenta o risco de doença arterial coronariana (DAC) em 2 a 4 vezes. O exercício é um forte aliado na predição desse risco nos diabéticos, assim como na sua redução por meio da prática regular.<sup>4,15</sup>

O exercício físico reduz o risco cardiovascular também em pacientes com DM.<sup>4,16,18</sup> Pacientes diabéticos que se exercitam regularmente mostram melhora clínica relevante no seu perfil lipídico e diabéticos hipertensos tendem a ter um melhor controle dos níveis tensionais quando submetidos a treinamento

físico regular. Em pacientes com DAC, programas de reabilitação cardíaca são capazes de reduzir a morbimortalidade também nos subgrupos de diabéticos.<sup>16,17,19</sup>

Dessa maneira, o exercício físico de intensidade moderada a vigorosa por mais de 150 min semanais é altamente recomendado para prevenção e controle do DM2 e na prevenção das doenças cardiovasculares em diabéticos (A).<sup>1,4,17,20</sup> Preferencialmente, a combinação de exercícios aeróbicos e de resistência são recomendados tanto para a prevenção, como para o controle do DM (A).<sup>4,12,17</sup>

Apesar das inúmeras evidências do impacto positivo do exercício físico nos pacientes com diabetes e pré-diabetes, a recomendação de exercício nestes indivíduos é ainda muito incipiente. O médico, em geral, por carência de formação específica, encontra muitas dificuldades em orientar ou prescrever exercícios para seus pacientes, notadamente no que se refere ao tipo, à quantidade e à intensidade mais apropriadas. Parceria com a medicina do exercício e do esporte permite a melhor utilização do exercício como ferramenta auxiliar na prevenção e no controle do DM.

## Avaliação médica pré-exercício no diabetes mellitus

Pelo caráter multissistêmico e agressivo do diabetes, recomendam-se avaliações periódicas do diabético que se exercita, procurando minimizar complicações, as quais deverão contemplar os principais sistemas comprometidos, incluindo avaliações cardíaca, vascular, autonômica, renal e oftalmológica. O teste de esforço está indicado em pacientes diabéticos que queiram iniciar um programa de exercício de moderada a alta intensidade e que tenham as condições descritas no Quadro 1.<sup>21,22</sup>

Na ausência de contraindicação, o teste de esforço pode ser realizado em todos diabéticos ou pré-diabéticos que desejam iniciar ou continuar um programa de exercício, para determinação da capacidade funcional e condição aeróbica e orientação da prescrição do exercício, com a determinação da frequência cardíaca e da intensidade do exercício, de maneira individualizada.

## Prescrição de exercício

Uma boa orientação de exercício físico para a saúde contempla pelo menos três tipos de exercício: aeróbico, de fortalecimento muscular e de flexibilidade.

**Quadro 1** Avaliação do paciente com DM antes do início do programa de exercício.

### Recomendações para teste de esforço em diabetes mellitus

Idade > 35 anos

Idade > 25 anos e DM tipo 1 há mais de 10 anos ou tipo 2 há mais de 15 anos

Presença de hipertensão arterial, tabagismo ou dislipidemia

Suspeita de doenças arterial coronariana, cerebrovascular e/ou arterial periférica

Neuropatia autonômica

Nefropatia grave, retinopatia

Os princípios gerais da prescrição de exercício – tipo, frequência semanal, duração das sessões, intensidade absoluta e relativa do esforço e progressão da atividade – devem ser seguidos respeitando-se as particularidades da doença de base. Qualquer atividade física, recreativa, laborativa ou esportiva pode ser feita pelos diabéticos, mas é importante alertar-se para possíveis complicações e limitações impostas pelo comprometimento sistêmico do diabetes.

## Tipo de exercício

Exercícios aeróbicos são normalmente realizados usando grandes grupos musculares e caracterizam-se por atividades que costumam não demandar habilidades muito específicas, sendo a caminhada o melhor exemplo disso. Outros tipos de exercício aeróbico incluem o ciclismo, a corrida, a natação, a dança, o remo, entre outras. Os exercícios podem ser prescritos de maneira constante/contínua (a mesma intensidade) ou intervalada (alternando diferentes intensidades de exercício). Aquecimento e desaquecimento são fundamentais, principalmente no subgrupo que apresenta disautonomia.

Exercícios de resistência/fortalecimento muscular devem ser incluídos no plano de atividades do diabético,<sup>1,17</sup> já que eles provocam elevação da sensibilidade da insulina de maior duração, mediado também pelo aumento da massa muscular.

Exercícios de flexibilidade também devem ser contemplados, pois há redução da flexibilidade pela ação deletéria da hiperglicemia crônica sobre as articulações, além da decorrente do envelhecimento.<sup>8</sup>

## Frequência do exercício

A recomendação mais atual para a população em geral é de exercícios aeróbicos diários ou na maioria dos dias da semana. Para os diabéticos, a recomendação de atividade aeróbica diária, ou pelo menos 3 dias da semana sem permanecer mais de 2 dias sem realizá-la, é reforçada para que os benefícios sobre o metabolismo glicídico sejam alcançados.<sup>1,17,23</sup>

## Duração do exercício

A duração necessária de uma sessão de exercício depende da intensidade e da frequência semanal dos exercícios. Nos pacientes diabéticos, a duração de um exercício deve ser planejada para minimizar riscos de hipoglicemia, geralmente sendo necessária a reposição de carboidratos quando a atividade tiver duração > 60 minutos.

A recomendação mais atual para diabéticos é de 150 minutos de exercícios de moderada intensidade ou 75 minutos de alta intensidade por semana ou uma combinação de ambos.<sup>1,4,17</sup>

## Intensidade do exercício

O ideal é que a prescrição contemple exercícios de moderada e alta intensidade (Quadro 2).

Há comprovações de que exercícios de maior intensidade apresentam maior impacto no aumento da condição aeróbica e na redução da HbA1c do que o aumento do volume semanal de exercício em diabéticos.<sup>3</sup> No entanto, exercícios mais

**Quadro 2** Classificação da intensidade do exercício.

	Percentual do VO <sub>2</sub> máx	Percentual da FCmáx
Moderado	40 a 60	50 a 70
Vigoroso	> 60	> 70

VO<sub>2</sub> máx: consumo máximo de O<sub>2</sub>; FCmáx: frequência cardíaca máxima medida no teste ergométrico ou calculada pela fórmula: 220 – idade.

intensos são de difícil realização e, muitas vezes, pouco seguros de serem executados por diabéticos. Assim, recomenda-se atividade moderada e considera-se a possibilidade de aumento da intensidade para benefício adicional no controle glicêmico.

## Prescrição de exercício de resistência

Indicam-se 10 a 12 exercícios, inclusive os de grandes grupos musculares, em máquinas, com peso livre, caneleiras ou faixas/cordões elásticos, agrupados em 2 a 3 séries de 6 a 10 repetições com peso que não suporte mais do que essas repetições, 2 a 3 vezes/semana.

Devem ser preferencialmente supervisionados por educador físico para sua correta realização, minimizando o risco de lesões osteomioarticulares.

## Recomendações de exercício físico em diabetes mellitus tipo 1

O exercício em crianças e jovens com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) reverte a disfunção endotelial avaliada pelo diâmetro da carótida com a espessura da parede e relação lúmen/parede, reduz a HbA1c e combate os efeitos deletérios da hiperglicemia.<sup>23</sup>

É impossível estabelecer protocolos precisos de condutas para todos os pacientes com DM1 que iniciam um programa de exercícios, pois a resposta metabólica a eles dependerá de diversos fatores (Quadro 3).

O maior risco na prática de exercício em diabéticos é a hipoglicemia, que pode ocorrer durante, logo depois ou horas após o final da atividade. A hipoglicemia é mais frequente em diabético dependente de insulina e naqueles que usam substâncias secretoras de insulina, como as sulfonilureias e as glinidas. O monitoramento glicêmico é a base para a adaptação do tratamento ao exercício e deve ser conduzido antes, durante (quando a duração do exercício > 45 minutos) e depois dele, principalmente nos dependentes de insulina. Esse controle glicêmico precisa ser realizado na fase de adaptação

**Quadro 3** Fatores que influenciam a resposta ao exercício.

Exercício: intensidade, duração e tipo
Nível de <i>performance</i>
Horário e conteúdo da última refeição
Fatores específicos do indivíduo
Horário da última dose de insulina
Tipo de insulina
Controle metabólico
Presença de complicações
Fase do ciclo menstrual nas mulheres

ao exercício, quando houver aumento na intensidade, duração ou frequência das atividades, ou ainda modificação no esquema terapêutico e/ou alimentar.

O ideal é que a glicemia capilar esteja entre 100 e 200 mg/dl antes do início dos exercícios e depois deles.

Caso a glicemia capilar esteja < 100 mg/dl, antes dos exercícios, recomenda-se ingerir de 15 a 30 g de carboidrato de rápida absorção e esperar 15 a 30 min para nova verificação.

Quando a glicemia capilar está mais elevada, inclusive se > 300 mg/dl, mas na ausência de cetose, é possível realizar os exercícios com cautela e observação presencial ou utilizar 1 a 3 unidades de insulina de rápida ação antes de dar início aos mesmos. Se a hiperglicemia pré-exercício for observada em paciente hidratado, assintomático, sem cetose e em período pós-prandial, os exercícios tendem a reduzir a glicemia plasmática. No entanto, se houver cetose e hiperglicemia (glicemia > 250 mg/dl), o exercício está contraindicado pelo maior risco de complicações, como a cetoacidose diabética. A combinação de hiperglicemia e cetose é mais frequentemente observada no paciente com DM1 que se vê privado de insulina por 12 a 48 h. Nestas condições, a gordura passa a ser o principal substrato para produção de energia, gerando como produto final também os corpos cetônicos. Paralelamente, pela ausência de insulina, há estímulo para a utilização do glicogênio muscular e hepático por meio da glicogenólise, com liberação da glicose. Desse modo, ao realizar exercícios e aumentar a demanda energética, pode-se agravar a hiperglicemia e a cetose, induzindo a quadros de cetoacidose diabética. Para o diabético que pratica exercício sem supervisão, recomenda-se que leve consigo cartão de identificação dizendo ser portador de DM, tenha sempre alguém próximo que saiba de sua condição clínica e como agir em casos de hipoglicemia e sempre carregue fonte de carboidrato de rápida absorção.

## Insulina

Algumas observações devem ser lembradas ao paciente dependente de insulina: evitar se exercitar no pico de ação da insulina (soma de efeito com o exercício) e não aplicar a insulina em região que vai ser muito exigida durante o exercício (maior absorção da insulina).

O percentual preciso de redução da dose de insulina varia entre os pacientes. Como regra geral, reduz-se a dose de insulina ultrarrápida ou rápida da refeição anterior ao exercício (Quadro 4),<sup>24</sup> ou diminui-se a dose da insulina de ação intermediária ou prolongada quando o exercício tiver duração maior que o habitual.

**Quadro 4** Sugestão para redução da dose de insulina ultrarrápida da refeição pré-exercício considerando a duração e a intensidade do exercício.

Intensidade do exercício (% VO <sub>2</sub> máx)	Percentual de redução da dose de insulina	
	30 minutos de exercício	60 minutos de exercício
25	25	50
50	50	75
75	75	–

Fonte: Rabasa-Lhoret *et al.*<sup>24</sup>

## Carboidrato

O tipo de carboidrato (CHO) indicado depende de fatores como duração e intensidade do exercício e nível glicêmico antes e durante o exercício. Os CHO simples (balas, sucos, refrigerantes, soluções isotônicas) devem ser usados diante de uma excursão glicêmica baixa e/ou hipoglicemia no decorrer da atividade física. Se o paciente não apresenta hipoglicemia nem uma tendência à redução dos níveis glicêmicos, o CHO complexo, rico em fibra, pode ser usado, como barras energéticas de cereais. Antes de eventos de longa duração, o atleta necessita usar CHO para evitar hipoglicemia e restaurar o glicogênio hepático e muscular.

## Particularidades do exercício no paciente portador de diabetes mellitus

### Exercício e hiperglicemia

Na ausência de cetonemia, o exercício leve a moderado pode reduzir a glicemia. Assim, se o paciente sente-se bem e a cetonúria é negativa, não é necessário retardar o exercício pela hiperglicemia, mesmo se  $> 300 \text{ mg/dl}$ . Em casos de a glicemia  $> 250 \text{ mg/dl}$  com cetose, a atividade física deve ser evitada, como já relatado.

### Exercício e hipoglicemia

Se o paciente usa insulina ou secretagogo, deve repor CHO em situações em que a glicemia  $< 100 \text{ mg/dl}$ . Porém, se ele é tratado com dieta, sem insulina ou secretagogo, geralmente não é necessária suplementação de CHO.

As principais causas de hipoglicemia relacionadas com o exercício em pacientes diabéticos incluem: menor ingestão de alimentos ou maior intervalo de tempo entre a refeição e o exercício; aumento inesperado da intensidade ou duração do exercício; maior absorção da insulina (dependente do local e da hora de aplicação) e soma de efeito do hipoglicemiante ou insulina com o exercício. Há também outras situações nas quais o risco de hipoglicemia eleva-se, como o consumo abusivo de álcool ou distúrbios gastrintestinais, como diarreia e vômitos.

Estudos recentes apontam que exercícios com componente anaeróbico – levantamento de peso/exercícios de resistência, *sprints* e treinamento intervalado de alta intensidade – reduzem o risco de hipoglicemia durante e após exercício físico em DM1.<sup>25</sup>

Caso o paciente diabético apresente mais de três episódios de hipoglicemia relacionada com o exercício em 1 mês, é recomendado rever o esquema terapêutico e/ou aumentar o aporte de CHO nos dias do exercício.

Em caso de hipoglicemia secundária ao exercício, deve-se interromper a atividade e seguir a regra dos 15:15, assim determinada:

- Se glicemia entre  $50$  e  $70 \text{ mg/dl}$  →  $15 \text{ g}$  de carboidrato de rápida absorção (CHRA) → repetir glicemia em  $15 \text{ min}$
- Se glicemia  $< 50 \text{ mg/dl}$  →  $20$  a  $30 \text{ g}$  CHRA → repetir glicemia em  $15 \text{ min}$
- Repetir esquema até obter glicemia  $> 70 \text{ mg/dl}$ , com resolução dos sintomas.

## Retinopatia

Na ausência de retinopatia diabética ou com retinopatia não proliferativa leve, não há limitação do tipo ou modo de exercício, devendo ser realizadas reavaliações oftalmológicas anualmente. No entanto, em casos de retinopatia não proliferativa moderada, atividades que aumentem dramaticamente a pressão arterial, como levantamento de peso e a manobra de Valsalva, têm de ser evitadas e reavaliações oftalmológicas mais frequentes, a cada 4 a 6 meses, realizadas.

Quando a retinopatia não proliferativa é mais grave, deve-se também evitar esportes competitivos de alta intensidade, atividades de choque direto e boxe. Reavaliações a cada 2 a 4 meses estão indicadas, com possibilidade de intervenção a *laser*, nesses casos.

Já na retinopatia proliferativa, apenas atividades de baixo impacto estão indicadas, como natação, caminhada e bicicleta estacionária, e são contraindicados os exercícios de impacto e esportes com raquete e bola, além dos já mencionados para as retinopatias de menor gravidade. Recomendam-se reavaliações mensais ou bimensais, também com perspectiva de cirurgia a *laser*.<sup>1,17</sup>

O exercício intenso nos pacientes com retinopatias mais graves é contraindicado pelo maior risco de hemorragia vítrea ou descolamento de retina.<sup>1</sup>

Após fotocoagulação, consenso de especialistas recomenda início ou reinício do exercício após 3 a 6 meses.

## Neuropatia periférica

Pela perda da sensibilidade tátil, térmica e dolorosa, há um risco mais elevado de lesões de pele, infecções, fraturas e destruição articular de Charcot nos diabéticos com neuropatia periférica. Dependendo da intensidade da neuropatia periférica, deve-se estimular atividades que não sobrecarreguem os membros inferiores. Dessa maneira, a natação, a hidroginástica, a bicicleta estacionária e os exercícios com membros superiores podem ser os mais indicados para esses grupos. No entanto, estudos mais recentes têm mostrado que caminhadas de moderada intensidade não levam a um aumento de lesões ou ulcerações em diabéticos com neuropatia periférica.<sup>17,26-28</sup>

Os pacientes devem usar sapatos apropriados, com amortecimento, meias confortáveis e secas e examinar os pés diariamente para detectar lesões precocemente.

Pacientes que já apresentem lesão em pés precisam ser restringidos a atividades sem efeito da gravidade, como andar de bicicleta ou exercícios de membros superiores, até a plena cicatrização.

## Neuropatia autonômica

Pacientes com neuropatia autonômica podem apresentar resposta cardiovascular ao exercício reduzido, hipotensão postural, alteração da termorregulação, reflexo pupilar prejudicado (afetando a visão noturna), comprometimento da percepção da sede e gastroparesia, com retardo na absorção de carboidrato e maior risco de hipoglicemia.<sup>1</sup> Para esse grupo, devem ser recomendados aquecimento e desaquecimento prolongados, evitar mudanças posturais bruscas, maior atenção à hidratação e às condições climáticas adversas e evitar se exercitar imediatamente após as refeições, à noite ou em locais com baixa visibilidade.

Esses pacientes devem ser submetidos à avaliação cardíaca mais aprofundada, pela maior probabilidade de DAC e de isquemia miocárdica silenciosa, principalmente no grupo de mais idade e naqueles com outros fatores de risco para DAC.<sup>29</sup>

## Microalbuminúria e nefropatia

Atividade física e elevação da pressão arterial podem aumentar a excreção urinária de proteínas. No entanto, não há evidências científicas de que o exercício mais intenso agrave a nefropatia diabética.<sup>1,17</sup> Muito pelo contrário, estudos em animais mostraram que exercícios de maior intensidade em diabéticos reduziram a excreção renal de proteína pelo melhor controle glicêmico e pressórico.

## Doença vascular periférica

As lesões vasculares, tão frequentes no paciente diabético, devem ser lembradas. Muitas vezes, o grau de doença arterial periférica (DAP) limita a capacidade de exercício no paciente diabético pela presença de claudicação aos exercícios de membros inferiores, principalmente caminhada/corrida. Nessas condições, além da caminhada/corrida, benéfica também para a DAP, podem-se utilizar exercícios que exijam menos dos membros inferiores para o alcance de maior intensidade de esforço a esse paciente, quando indicado. Cuidado com os pés, semelhante à neuropatia periférica, também tem de ser observado.

## Doença coronariana

O risco de DAC aumenta de modo perceptível no paciente diabético, principalmente naqueles que já apresentam outras complicações do diabetes. A isquemia miocárdica silenciosa é mais frequente nesse grupo de pacientes, e não se devem esperar os sintomas anginosos para suspeitar-se da DAC.

O exercício no diabético com DAC deverá seguir as orientações e limitações impostas pela DAC, sem negligenciar os cuidados específicos da atividade física no diabético, como já mencionado.

## Recomendações especiais para a prática de exercício físico para pacientes diabéticos

Para pacientes diabéticos, são especialmente recomendadas as seguintes práticas:

- Procure exercitar-se diariamente, de preferência no mesmo horário
- Acumule 150 min de exercício de moderada intensidade ou 75 min de exercício de alta intensidade, ou uma combinação dos dois, semanalmente
- Prefira o horário da manhã (evitar hipoglicemia noturna). Exercite-se cerca de 30 min após o café da manhã (reduz a hiperglicemia pós-prandial)
- Inclua exercícios de fortalecimento muscular pelo menos 2 a 3 vezes na semana
- Faça exercícios de flexibilidade/alongamento diariamente
- Procure realizar exercícios de maior intensidade pelo menos 1 a 2 vezes na semana, preferencialmente com algum grau de supervisão
- Leve sempre cartão de identificação de diabético, contendo número de telefone e nome da pessoa a ser chamada em caso de emergência e a relação de medicamentos em uso
- Informe aos profissionais que o estão supervisionando/orientando e aos seus parceiros de exercício físico sobre sua condição clínica
- Tenha sempre carboidrato de rápida absorção disponível
- Controle a glicemia capilar pré e pós-exercícios ao iniciar um programa de exercício e sempre que houver mudança na intensidade, no volume ou na modalidade de um exercício físico
- Se glicemia capilar < 100 mg/dℓ, ingira 15 a 30 g de carboidrato antes do exercício
- Evite exercitar-se em casos de glicemia capilar > 250 mg/dℓ
- Tenha atenção com a hidratação – não espere ter sede. Beba líquidos frios (200 mℓ a cada 30 min de exercício)
- Caso faça uso de insulina, não a injete próximo a áreas de grandes grupamentos musculares que serão usados durante o exercício (p. ex., não injete insulina na coxa se pretende pedalar)
- Reduza em 30 a 50% a dose de insulina regular ou de rápida absorção quando esta for usada 1 a 3 h antes do exercício
- Avalie com o médico a necessidade de redução dos medicamentos em uso ao iniciar um programa de atividade física ou ao aumentar a intensidade dos exercícios
- Reponha carboidratos no exercício prolongado
- Tenha atenção aos cuidados com vestimenta, calçados e meias desportivas
- Verifique habitualmente os pés, procurando identificar pequenas bolhas e/ou feridas, que deverão ser rapidamente tratadas
- Evite mudanças bruscas de posição corporal, principalmente se já tiver disautonomia diabética
- Fazer aquecimentos e voltar à calma são importantes, principalmente nos pacientes que já tenham disautonomia diabética
- Valorize a ocorrência de sinais e sintomas anormais durante o exercício físico
- Em caso de retinopatia diabética, evite situações nas quais a manobra de Valsalva é comum, como o levantamento de cargas pesadas e exercícios com impacto
- Sempre que possível, controle a intensidade do exercício com frequencímetro – monitores de frequência cardíaca
- Evite aumentos inesperados da intensidade ou duração do exercício (maior risco de desenvolver hipoglicemia)
- Evite a menor ingestão de alimentos ou o maior intervalo de tempo entre a refeição e o exercício
- Não se exercite após o consumo de álcool ou na vigência de distúrbios gastrointestinais como diarreia ou vômitos
- Não se exercite em temperaturas ambientes extremas
- Evite exercitar-se ao ar livre à noite, principalmente em locais com risco de acidentes (menor visão noturna)
- Não se exercite se apresentar quadro infeccioso
- Evite exercícios nos quais a intensidade e a duração são previamente difíceis de prever, ou, ainda, a prática de esportes radicais (maior liberação de epinefrina, com maior risco de hipoglicemia e consequente prejuízo da capacidade cognitiva e risco potencial à vida)
- Evite atividades de impacto, como corrida e caminhadas prolongadas na presença de neuropatia periférica.



## Referências bibliográficas

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl 1):S20-S30.
- Boule NG, Kenny GP, Haddad E *et al.* Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003; 46(8):1071-81 [Epub 2003/07/12].
- Executive summary: Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care*. 2014; 37(Suppl 1):S5-S13.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD *et al.* ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – summary. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2014; 11(3):133-73 [Epub 2014/05/08].
- Lee DC, Sui X, Church TS *et al.* Associations of cardiorespiratory fitness and obesity with risks of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*. 2009; 32(2):257-62 [Epub 2008/11/06].
- Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ *et al.* Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Archives of internal medicine*. 2001; 161(12):1542-8 [Epub 2001/06/28].
- Juraschek SP, Blaha MJ, Blumenthal RS *et al.* cardiorespiratory fitness and incident diabetes: the FIT (Henry Ford Exercise Testing) Project. *Diabetes Care*. 2015; 38(6):1075-81 [Epub 2015/03/15].
- Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH *et al.* Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998. *The Journal of pediatrics*. 2001; 138(1):33-7 [Epub 2001/01/10].
- Baldi JC, Aoina JL, Oxenham HC *et al.* Reduced exercise arteriovenous O<sub>2</sub> difference in Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985). 2003; 94(3):1033-8 [Epub 2003/02/07].
- Green S, Egana M, Baldi JC, Lamberts R, Regensteiner JG. Cardiovascular control during exercise in type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes research*. 2015; 2015:654204 [Epub 2015/04/29].
- Boule NG, Haddad E, Kenny GP *et al.* Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001; 286(10):1218-27 [Epub 2001/09/18].
- Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG *et al.* Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007; 147(6):357-69 [Epub 2007/09/19].
- Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK *et al.* Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA<sub>1c</sub> levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(17):1790-9 [Epub 2011/05/05].
- Chacko E. Why exercise before breakfast may not be for diabetes patients. *Connecticut medicine*. 2014; 78(9):517-20 [Epub 2015/02/14].
- Church TS, Cheng YJ, Earnest CP *et al.* Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(1):83-8 [Epub 2003/12/25].
- Wei M, Gibbons LW, Kampert JB *et al.* Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*. 2000; 132(8):605-11 [Epub 2000/04/15].
- Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B *et al.* Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010; 33(12):2692-6 [Epub 2010/12/01].
- Kokkinos P, Myers J, Nylen E *et al.* Exercise capacity and all-cause mortality in African American and Caucasian men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(4):623-8 [Epub 2009/02/07].
- Armstrong MJ, Sigal RJ, Arena R *et al.* Cardiac rehabilitation completion is associated with reduced mortality in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetologia*. 2015; 58(4):691-8 [Epub 2015/03/07].
- Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R *et al.* Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2012; 172(17):1285-95 [Epub 2012/08/08].
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH *et al.* Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(10):2518-39 [Epub 2004/09/29].
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH *et al.* Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29(6):1433-8 [Epub 2006/05/30].
- Herbst A, Bachran R, Kapellen T *et al.* Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2006; 160(6):573-7 [Epub 2006/06/07].
- Rabasa-Lhoret R, Burelle Y, Ducros F *et al.* Use of an alpha-glucosidase inhibitor to maintain glucose homeostasis during postprandial exercise in intensively treated type 1 diabetic subjects. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*. 2001; 18(9):739-44 [Epub 2001/10/19].
- Yardley JE, Sigal RJ. Exercise strategies for hypoglycemia prevention in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association*. 2015; 28(1):32-8 [Epub 2015/02/27].
- Lemaster JW, Reiber GE, Smith DG *et al.* Daily weight-bearing activity does not increase the risk of diabetic foot ulcers. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003; 35(7):1093-9 [Epub 2003/07/04].
- Lemaster JW, Mueller MJ, Reiber GE *et al.* Effect of weight-bearing activity on foot ulcer incidence in people with diabetic peripheral neuropathy: feet first randomized controlled trial. *Physical therapy*. 2008; 88(11):1385-98 [Epub 2008/09/20].
- Armstrong DG, Lavery LA, Holtz-Neiderer K *et al.* Variability in activity may precede diabetic foot ulceration. *Diabetes Care*. 2004; 27(8):1980-4 [Epub 2004/07/28].
- Valensi P, Sachs RN, Harfouche B *et al.* Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001; 24(2):339-43 [Epub 2001/02/24].

# Medicamentos no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 | Como Selecioná-los de acordo com as Características Clínicas dos Pacientes

## Introdução

Quando o paciente recebe o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) junto com as medidas que orientam modificações adequadas no seu estilo de vida (educação em saúde, alimentação e atividade física), o médico costuma prescrever um agente antidiabético oral (B).<sup>1</sup> Na indicação da medicação oral, os mecanismos de resistência à insulina (RI), a falência progressiva da célula beta, os múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e as repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM2 também devem ser objetivos lembrados. Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular (DCV) (A).<sup>2,3</sup> Nesse sentido, a ausência de um limiar glicêmico em indivíduos diabéticos e a persistência dessa relação em não diabéticos sugerem que a glicemia é uma variável contínua de risco, assim como outros fatores de risco cardiovascular (A).<sup>2,3</sup> Assim, o tratamento tem como meta a normoglicemia, devendo dispor de boas estratégias para a sua manutenção a longo prazo. Em verdade, um dos objetivos essenciais no tratamento do DM2 deve ser a obtenção de níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto for possível alcançar na prática clínica.<sup>3,4</sup> Em concordância com a tendência mais atual das sociedades médicas da especialidade, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que a meta para a hemoglobina glicada (HbA1c) seja < 7%. Além disso, é importante ressaltar que a SBD mantém a recomendação de que os níveis de HbA1c sejam mantidos nos valores mais baixos possíveis, sem aumentar desnecessariamente o risco de hipoglicemias, sobretudo em paciente com doença cardiovascular e em uso de insulina.<sup>5</sup> Nesse caminho, os agentes antidiabéticos devem ser indicados quando os valores glicêmicos encontrados em jejum e/ou pós-prandiais estiverem acima dos requeridos para o diagnóstico do DM.<sup>6,7</sup>

## Agentes antidiabéticos

São substâncias que, quando ingeridas, têm a finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum < 100 mg/dℓ e pós-prandial < 140 mg/dℓ).<sup>8</sup> Sob esse conceito amplo, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos eram inicialmente separados em: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas) (Quadro 1). A esses antidiabéticos foram adicionadas outras duas classes de substâncias; a ação da primeira tem como base o efeito das incretinas. O efeito incretínico é mediado pelos hormônios GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e GIP (*gastric inhibitory polypeptide*), considerados peptídios insulínotropicos dependentes de glicose. Assim, são capazes de aumentar a secreção de insulina apenas quando a glicemia se eleva. Por outro lado, controlam o incremento inadequado do glucagon observado nos diabéticos. O efeito incretínico é o responsável pela maior redução na glicemia verificada após ingestão oral de glicose, em comparação com a mesma quantidade injetada por via venosa em pessoas não diabéticas. Pertencem a essa família medicamentos com ação parecida com a do GLP-1 (mimético [exenatida] e análogos [liraglutida e lixisenatida]) e, ainda, os inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) (gliptinas). O bloqueio da enzima DPP-4 reduz a degradação do GLP-1, aumentando assim a sua vida média, com promoção das principais ações, tais como liberação de insulina, redução na velocidade do esvaziamento gástrico e inibição da secreção de glucagon.<sup>9,10</sup>

A segunda classe de substância lançada recentemente compreende os inibidores do cotransporte sódio/glicose 2 nos túbulos proximais dos rins.<sup>6,11</sup> Essa nova classe de fármacos reduz a glicemia via inibição da recaptação de glicose

nos rins, promovendo glicosúria. Dessa maneira, pode controlar a glicemia independente da secreção e ação da insulina, com consequente menor risco de hipoglicemia, podendo favorecer a perda de peso.<sup>6</sup> Essa classe é conhecida como inibidor de SGLT2.

Com finalidade prática, os antidiabéticos serão classificados em quatro categorias:

- Os que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes)
- Os que não a aumentam (anti-hiperglicemiantes)
- Os que aumentam a secreção de insulina de maneira dependente de glicose, além de promover a supressão do glucagon
- Os que promovem glicosúria (sem relação com a secreção de insulina).

**Quadro 1** Medicamentos antidiabéticos

Medicamentos (posologia mínima e máxima em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dL)	Redução de HbA1c (%)	Contraindicações	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
<b>Sulfonilureias</b>						
Clorpropamida (125 a 500) Glibenclamida (2,5 a 20) Glipizida (2,5 a 20) Gliclazida (40 a 320) Gliclazida MR (30 a 120) Glimepirida (1 a 8) Uma a duas tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	60 a 70	1,5 a 2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida não protege contra retinopatia)	-
<b>Metiglinidas</b>						
Repaglinida (0,5 a 16) Nateglinida (120 a 360) Três tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	20 a 30	1 a 1,5	Gravidez	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)
<b>Biguanidas</b>						
Metformina (1.000 a 2.550) Duas a três tomadas/dia Metformina XR (1.000 a 2.550) Duas a três tomadas/dia	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	60 a 70	1,5 a 2	Gravidez, insuficiências renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Desconforto abdominal, diarreia A apresentação de liberação prolongada (XR) causa menos efeitos gastrointestinais	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Melhora do perfil lipídico Diminuição do peso
<b>Inibidores da alfa-glicosidase</b>						
Acarbose (50 a 300) Três tomadas/dia	Retardo da absorção de carboidratos	20 a 30	0,5 a 0,8	Gravidez	Meteorismo, flatulência e diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico
<b>Glitazonas</b>						
Pioglitazona (15 a 45) Uma tomada/dia	Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)	35 a 65*	0,5 a 1,4*	Insuficiência cardíaca classes III e IV Insuficiência hepática Gravidez	Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas	Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico Redução da gordura hepática

(continua)

Quadro 1 Medicamentos antidiabéticos (continuação)

Medicamentos (posologia mínima e máxima em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dL)	Redução de HbA1c (%)	Contraindicações	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
<b>Gliptinas (inibidores da DPP-4)</b>						
Sitagliptina (50 ou 100) Uma ou duas tomadas/dia Vildagliptina (50) Duas tomadas/dia Saxagliptina (2,5 ou 5) Uma tomada/dia Linagliptina (5) Uma tomada/dia Alogliptina (6,25 ou 12,5 ou 25) Uma tomada/dia	Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon	20*	0,6 a 0,8	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Os eventos adversos mais comuns verificados nos ensaios clínicos foram faringite, infecção urinária, náuseas e cefaleia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Segurança e tolerabilidade Efeito neutro no peso corporal
<b>Mimético e análogos do GLP-1</b>						
Exenatida (5 e 10 mcg) Uma injeção antes do desjejum e outra antes do jantar SC Liraglutida (0,6, 1,2 e 1,8) Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário SC, independentemente do horário da refeição Lixisenatida (10 e 20 mcg) Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário SC, independentemente do horário da refeição	Efeitos anteriormente relatados em resposta à dose farmacológica do análogo do GLP-1 com ação	30*	0,8 a 1,2	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Hipoglicemia, principalmente quando associado a secretagogos Náuseas, vômitos e diarreia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Redução de peso Redução da pressão arterial sistólica
<b>Inibidores da SGLT2</b>						
Dapagliflozina (5 a 10) 1 vez/dia, em qualquer horário Empagliflozina (10 a 25) 1 vez/dia, em qualquer horário Canagliflozina (100 a 300) 1 vez/dia, em qualquer horário	Inibidor de SGLT2 Em túbulo proximal renal	30*	0,5 a 1	Não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com taxa de filtração glomerular estimada persistentemente inferior a 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> – MDRD ou depuração de creatinina persistentemente menor ou igual a 60 mg/min – Cockcroft-Gault)	Infecção genital Infecção urinária Poliúria	Perda de peso Redução de PAS

\* Reduções médias da glicemia de jejum e da HbA1c para monoterapia. No caso de terapia combinada, pode ocorrer efeito sinérgico, com potencialização da redução dos níveis glicêmicos.

Adaptada de Nathan DM, Buse JB, Davidson MR *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care.* 2009, 32(1): 193-203.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-4: dipeptidil peptidase-4; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; HbA1c: hemoglobina glicada; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; PAS: pressão arterial sistólica; SC: via subcutânea; SGLT2: cotransportador sódio/glicose 2.

## Agentes que aumentam a secreção de insulina

Consistem nos secretagogos de insulina e compreendem as sulfonilureias, que desenvolvem uma ação hipoglicemiante mais prolongada durante todo o dia (clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida) e promovem queda de 1,5 a 2% na HbA1c. São também as metiglinidas ou glinidas, com menor tempo de ação, cobrindo principalmente o período pós-prandial, com redução de 1% da HbA1c com a nateglinida e de 1,5 a 2% com a repaglinida. Favorecem o ganho de peso e o desenvolvimento de hipoglicemia.<sup>1,8</sup>

## Agentes que não aumentam a secreção de insulina

Esses medicamentos, quando usados em monoterapia, geralmente estão relacionados com um risco bem reduzido de hipoglicemia; portanto, podem ser utilizados sob esse ângulo, desde o início da enfermidade. Fazem parte desse grupo:

- Acarbose (inibidor da alfa-glicosidase)
- Metformina (biguanida)
- Pioglitazona (tiazolidinediona ou glitazona).

A acarbose reduz a velocidade de absorção intestinal de glicose, agindo, portanto, em uma fase mais precoce, ainda no tubo digestivo, predominantemente na glicemia pós-prandial (e, posteriormente, também na glicemia de jejum), com redução de 0,5 a 1% na HbA1c. Pode promover intolerância gastrointestinal.<sup>1,7,8,12</sup>

A metformina tem sua maior ação anti-hiperglicemiante diminuindo a produção hepática de glicose, acompanhada de ação sensibilizadora periférica mais discreta. Em média, a metformina reduz a HbA1c em 1,5 a 2%, mas pode promover intolerância gastrointestinal e é contraindicada na insuficiência renal. A apresentação de liberação prolongada (XR) apresenta menor incidência de efeitos gastrointestinais.<sup>1,8,13</sup>

As glitazonas atuam predominantemente na resistência à insulina periférica em nível de músculo, adipócito e hepatócito, sensibilizando a ação da insulina produzida pelo próprio paciente. Em teoria, como melhoram o desempenho da insulina endógena, sem necessariamente aumentar sua secreção, as glitazonas teriam o potencial de preservar a célula beta e de postergar a deterioração cardiovascular (embora tais evidências ainda careçam de comprovação em humanos). As glitazonas reduzem a HbA1c em 1 a 1,4%, em média;<sup>1,8,14</sup> promovem retenção hídrica e ganho de peso, aumentando o risco de insuficiência cardíaca, além de aumentarem o risco de fraturas. Um estudo de revisão sistemática evidenciou risco aumentado para DCV com a rosiglitazona, levando a muitos questionamentos e discussões que culminaram com a retirada do medicamento do mercado na Europa e no Brasil e a restrição extrema na sua indicação nos EUA.<sup>15,16</sup>

## Agentes que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose e que diminuem a secreção de glucagon

Os inibidores da DPP-4 (gliptinas), sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina e alogliptina constituem uma nova classe de antidiabéticos orais, cujo mecanismo de ação é essencialmente a estabilização do GLP-1 endógeno pela inibição

da enzima que o degrada, a DPP-4. O glucagon, hormônio produzido pela célula alfa-pancreática, tem como função manter a glicemia no período de jejum, devendo ter seus níveis reduzidos no pós-prandial. Pacientes com DM2 apresentam diminuição dos níveis de GLP-1 no estado pós-prandial, contribuindo para a redução do estímulo fisiológico da secreção de insulina e impedindo a supressão do glucagon. Ocorre que o GLP-1 tem uma vida média extremamente curta por ser inativado pela enzima DPP-4; assim, com o uso de inibidores dessa enzima, os níveis de GLP-1 ativo aumentam em duas a três vezes. A sitagliptina, vildagliptina e saxagliptina requerem ajuste posológico na insuficiência renal, enquanto a linagliptina é o único agente desta classe que não requer redução de dose.<sup>9,10</sup> Recentemente, uma nova droga dessa classe foi lançada no Brasil, a alogliptina, em comprimidos de 25 mg, 12,5 mg para insuficiência renal moderada, e 6,25 mg para insuficiência renal grave ou terminal, em qualquer momento da diálise.<sup>17</sup>

A utilização das gliptinas em monoterapia pode promover redução da HbA1c em 0,6 a 0,8%; no entanto, conforme a população estudada e os valores iniciais de HbA1c (> 9%), as reduções observadas podem ser maiores. São neutras quanto a efeitos no peso. Esses medicamentos podem ser usados associados a metformina, glitazonas, sulfonilureias e, mais recentemente, surgiram estudos com insulina. Em um posicionamento, as sociedades europeia e americana de diabetes manifestaram-se favoráveis à combinação de gliptina com insulina.<sup>9,10,18</sup>

Outros agentes dessa classe são a exenatida, a liraglutida e a lixisenatida – a primeira, um mimético do GLP-1; as duas últimas, análogos do GLP-1. São indicadas como terapia adjunta para melhorar o controle da glicose em pacientes com DM2 que estão em tratamento com metformina, uma sulfonilureia, ou na combinação com esses dois medicamentos, quando não obtiveram resultados satisfatórios. O diabético obeso em monoterapia ou combinação de agentes orais com HbA1c > 7% é o melhor candidato, em razão da possibilidade de obter melhor controle com menor risco de hipoglicemia acompanhado da perda de peso e possível redução no risco cardiovascular. Todas promovem intolerância gastrointestinal; portanto, no início do tratamento, deve-se utilizar a menor dosagem. A exenatida deve ser aplicada por via subcutânea (SC) antes do desjejum e do jantar. Já a liraglutida e a lixisenatida, SC, 1 vez/dia, sempre no mesmo horário. Apesar de o perfil desses três agentes ser semelhante, a exenatida e a liraglutida apresentam mais efeitos gastrointestinais, enquanto a lixisenatida oferece maior risco de hipoglicemia sintomática. A liraglutida é a única da classe aprovada para uso em monoterapia.<sup>19-21</sup>

Recentemente, o FDA lançou um alerta sobre a família DPP-4, informando que pode causar em alguns pacientes dor articular, que pode ser severa e incapacitante. Nestes casos, o paciente deve ser orientado a não suspender a medicação, e entrar em contato com seu médico, o qual irá avaliar o benefício de manutenção da mesma.<sup>22</sup>

## Agentes que promovem glicosúria

Representam uma nova opção terapêutica oral por impedirem a reabsorção de glicose via inibição das proteínas SGLT2, nos túbulos proximais dos rins. Apresentam baixo risco de hipoglicemia, promovem perda de peso de 2 a 3 kg, e redução da pressão arterial sistólica de 4 a 6 mmHg. Podem ser combinadas com

todos os agentes orais e insulina; por outro lado, têm risco aumentado para infecções genitais e de trato urinário. Apresentam ação diurética (glicosúria) e podem levar à depleção de volume (no caso do paciente específico com risco de depleção de volume, reduzir a dose ou não usar). Tal classe não deve ser indicada na insuficiência renal moderada ou grave.<sup>6,23</sup>

Recentemente, o FDA lançou um alerta sobre a família dos SGLT2, informando sobre o possível risco de cetoacidose diabética em alguns pacientes com DM2. Nestes casos, o paciente deve ser orientado a não suspender a medicação, e entrar em contato com seu médico, o qual irá avaliar o benefício de manutenção da mesma.<sup>24</sup>

## Escolha do agente antidiabético

A escolha do medicamento deve levar em consideração:

- O estado geral do paciente e as comorbidades presentes (complicações do diabetes ou outras complicações)
- Os valores das glicemias de jejum pós-prandial e da HbA1c
- O peso e a idade do paciente
- As possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações.

## Recomendações gerais com base nos objetivos de controle glicêmico

Para pacientes com diagnóstico recente, as diretrizes das sociedades americana, europeia e brasileira de diabetes são coincidentes nas recomendações iniciais de modificações do estilo de vida associadas ao uso de metformina (A).<sup>1,18,19</sup>

**Pacientes com manifestações leves.** Quando a glicemia for inferior a 200 mg/dℓ, com sintomas leves ou ausentes (sem a presença de outras doenças agudas concomitantes), estão indicados os medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina, principalmente se o paciente for obeso (D).<sup>1,25</sup> No caso de intolerância à metformina, as preparações de ação prolongada podem ser úteis. Persistindo o problema, um dos demais agentes hipoglicemiantes pode ser escolhido.

**Pacientes com manifestações moderadas.** Quando a glicemia de jejum for superior a 200 mg/dℓ, mas inferior a 300 mg/dℓ na ausência de critérios para manifestações graves, iniciar com modificações de estilo de vida e com a metformina associada a outro agente hipoglicemiante. A indicação do segundo agente dependerá do predomínio de resistência à insulina ou de deficiência de insulina/falência da célula beta (D).<sup>8</sup> Dessa maneira, o inibidor da DPP-4, a acarbose, os análogos do GLP-1 a glitazona e os inibidores de SGLT2 poderiam ser a segunda ou a terceira medicação. No paciente com perda ponderal, poderiam ser combinadas uma sulfonilureia ou glinidas.

**Pacientes com manifestações graves.** Para os demais pacientes com valores glicêmicos superiores a 300 mg/dℓ e manifestações graves (perda significativa de peso, sintomas graves e/ou cetonúria), iniciar insulinoterapia imediatamente.

## Recomendações gerais com base no quadro clínico

Na maioria dos casos de DM2, o fenótipo clínico se caracteriza, desde o início, por obesidade, hipertrigliceridemia, baixo colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), hipertensão arterial, dentre outros estigmas típicos da resistência à insulina. Nesse caso, são mais apropriados os medicamentos anti-hiperglicemiantes, que melhorarão a atuação da insulina endógena, com melhor controle metabólico, evitando ganho ponderal excessivo (D).<sup>1,8,25</sup> Outra opção são as gliptinas (D). Para paciente obeso com controle inadequado em monoterapia ou combinação oral, a associação de exenatida, liraglutida ou lixisenatida pode ajudar na melhora do controle e na perda de peso (D).<sup>18,19</sup>

A associação entre hiperglicemia e perda de peso sinaliza a deficiência de insulina e, em geral, um estágio mais avançado ou mais descompensado da doença. Nessa circunstância, os medicamentos secretagogos costumam ser os mais indicados (sulfonilureias ou glinidas), em monoterapia ou em terapia combinada (D).<sup>1,8,25</sup>

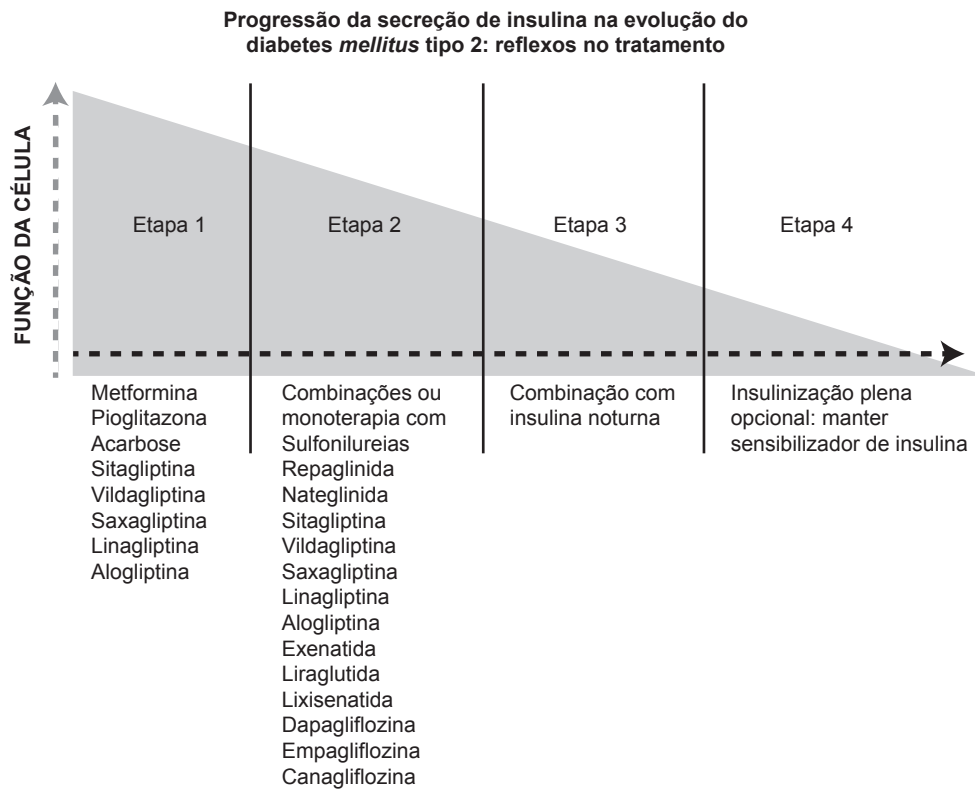
Para aqueles pacientes com glicemia de jejum normal ou próxima do normal, mas com HbA1c acima do normal, está indicado o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes (metformina ou glitazona), gliptinas, aqueles que atuem mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) ou aqueles que promovem glicosúria (inibidores de SGLT2: dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina) que favorecem a perda de peso (D).<sup>1,8,26,27</sup>

Com o tempo de evolução do DM2, ocorre progressiva redução da capacidade secretória de insulina pela célula beta, e a monoterapia pode falhar na manutenção do bom controle metabólico (A).<sup>25</sup>

Assim, há necessidade de combinar medicamentos (idealmente, com mecanismos de ação diferentes) e, algumas vezes, é preciso acrescentar um terceiro medicamento oral (D).<sup>4,25</sup> Com relação à escolha de um segundo agente em pacientes com sintomas secundários à hiperglicemia, o tratamento insulínico já pode ser recomendado, devendo ser iniciado com insulina basal de ação intermediária ou prolongada, aplicada SC antes do jantar ou de dormir (D).<sup>1,18,26,28</sup> Essa postura terapêutica de estímulo à insulinoterapia oportuna e de prevenção da inércia clínica por parte do médico é adotada e recomendada pela SBD.<sup>1</sup>

## Recomendações gerais práticas

Na prática, um paciente pode comparecer à primeira consulta no início da evolução do DM2, quando predomina a resistência à insulina, ou, então, com muitos anos de evolução da enfermidade, quando a principal característica é a insulinoopenia. A melhor terapia dependerá muito da capacidade secretória do seu pâncreas (Figura 1). Para a fase 1, período inicial do DM2 caracterizado por hiperglicemia discreta, obesidade e insulinoresistência, a melhor indicação são os medicamentos que não aumentam a secreção de insulina nem o ganho de peso, e a metformina é o fármaco de escolha (A). No caso de intolerância à metformina, outra opção para a monoterapia inicial são as gliptinas, os inibidores do SGLT2 ou mimético do GLP-1 (D). Na fase 2, com diminuição da secreção de insulina, é correta a indicação de um secretagogo, possivelmente



**Figura 1** Algoritmo terapêutico para o tratamento de acordo com a progressão da doença.

em combinação com sensibilizadores insulínicos (D). Ainda na fase 2, a insulina basal pode ser outra opção (D). Na fase 3, com a progressão da perda de secreção da insulina, geralmente após uma década de evolução da doença, e já com perda de peso e/ou comorbidades presentes, é necessário associar aos agentes orais uma injeção de insulina de depósito antes de o paciente dormir (insulinização oportuna) (B).<sup>29,30</sup> Na fase 4, enfim, quando predomina clara insulinopenia, o paciente deve receber uma ou duas aplicações de insulina de depósito *neutral protamine Hagedorn* (NPH) ou análogos de ação prolongada, acompanhadas por insulina prandial R (rápida) ou ultrarrápida (análogos) antes das refeições (B). Na fase 4, um agente oral sensibilizador combinado à insulinização costuma reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora do controle metabólico (D).<sup>31</sup> É necessário observar o controle dos níveis glicêmicos e a titulação dos diferentes fármacos a cada 2 ou 3 meses, durante o ajuste terapêutico do paciente com DM.

**Quadro 2** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Para pacientes com diagnóstico recente, a principal indicação consiste em modificações no estilo de vida associadas ao uso da metformina	<b>A</b>
Quando a glicemia for inferior a 200 mg/dℓ, estão indicados os medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina (principalmente no obeso)	<b>D</b>

(continua)

**Quadro 2** Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Quando a glicemia de jejum for superior a 200 mg/dℓ, mas inferior a 300 mg/dℓ, o tratamento oral vai depender do predomínio da insulinorresistência ou de insulinodeficiência/falência da célula beta	<b>D</b>
No paciente obeso, são mais apropriados os agentes anti-hiperglicemiantes e as gliptinas (não favorecem o ganho de peso ou são neutros)	<b>D</b>
Ainda entre os obesos que não perdem peso ou não respondem a monoterapia ou combinação oral, a associação de análogo ou mimético do GLP-1 injetável pode ajudar na melhora do controle e na perda de peso	<b>D</b>
A associação entre hiperglicemia e perda de peso indica o uso de secretagogos em monoterapia ou terapia combinada (sulfonilureias ou glinidas)	<b>D</b>
Para pacientes com glicemia de jejum normal ou próximo do normal, mas com HbA1c elevada, está indicado o uso de um medicamento hipoglicemiante (metformina ou glitazonas), gliptinas que atuem mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) ou inibidores de SGLT2	<b>D</b>

(continua)

Quadro 2 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Com os anos de evolução do DM2 ocorre redução na secreção de insulina com falha na monoterapia e/ou combinação de agentes orais com mecanismo de ação diferentes	<b>A</b>
Quando houver necessidade de combinação terapêutica, a insulina basal noturna é uma opção eficaz associada a um ou mais agentes orais	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Importante

Tais recomendações têm por finalidade proporcionar ao leitor uma visão geral das opções terapêuticas atualmente disponíveis, de acordo com uma perspectiva de incorporação sequencial de cada fármaco. Evidentemente, a escolha dos fármacos mais indicados dependerá da experiência profissional de cada médico e das condições clínicas de cada paciente em particular.

## Referências bibliográficas

- Lerario AC, Chacra AR, Pimazoni-Netto *et al.* Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Society of Diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010; 2: 35.
- Cox AJ, Hsu FC, Freedman BI *et al.* Contributors to mortality in high-risk diabetic patients in the Diabetes Heart Study. *Diabetes Care*. 2014; 37(10): 2798-803.
- Hinakawa Y, Arima H, Zoungas S *et al.* Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the advance trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(8): 2359-65.
- Gaede P, Lun-Anderswn H, Parving H *et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N England J Med*. 2008; 358: 580-91.
- Accord Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.
- Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TWA *et al.* Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *Diabetes Care*. 2015; doi:10.2337/dc14-0315.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R *et al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes: The STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002; 359: 2072-7.
- Oliveira JEP, Milech A, editors. *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Atheneu; 2004.
- Leiter LA, Teoh H, Braunwald E *et al.* Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2015; doi:10.2337/dc14-2868.
- Herman GA, Stein PP, Thornberry NA *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81(5): 761-7.
- Abdul-ghani MA, DeFronzo RA. Inhibitor of renal glucose control in type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2008; 6: 782-90.
- Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T *et al.* Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004; 25: 10-6.
- Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetic Rev*. 1998; 6: 89-130.
- Parulkar AA, Pedergrass ML, Granda-Ayala R *et al.* Non-hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 61-71.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2457-71.
- EASD – European Association for the Study of Diabetes. 46th EASD Annual Meeting, Stockholm, 2010, Sep 23. Disponível em: [www.easd.org](http://www.easd.org); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA *et al.* Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2008; 31 (12): 2315-2317.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient – centered approach – position statement of American Diabetes Association (ADA) and The European Association for The Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* version online 2012 (doi: 10.1007/s00125-012-2534-0) and *Diabetes Care* published online April 19, 2012.
- Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL *et al.* Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 275-86.
- Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A *et al.* Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care*. 2015; doi: 10.2337/dc14-1984.
- Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015; 6(1): 19-28.
- FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety>> Publicado em 28 de agosto de 2015.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI *et al.* American Association of Clinical Endocrinologist's Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement. *Endoc Pract*. 2013; 19(Suppl 2).
- FDA Drug Safety Communication: FDA Warns That SGLT2 Inhibitors May Result in Ketoacidosis. Disponível em:< <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety>> Publicado em 18 de maio de 2015.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K *et al.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD-2 STUDY. *Diabetes Care*. 2009; 32: 84-90.
- Plosker GL. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus *Drugs*. 2014; 74(7): 807-24.
- McGill JB. The SGLT2 inhibitor empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus a bench to bedside review. *Diabetes Ther*. 2014; 5(1): 43-63.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB *et al.* Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009; 32: 1224-30.
- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O *et al.* Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52: 2046-55.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G *et al.* Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009; 374: 39-47.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MR *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009; 32(1): 193-203.



# Uso da Insulina no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1

## Introdução

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença crônica caracterizada pela destruição parcial ou total das células beta das ilhotas de Langerhans pancreáticas, resultando na incapacidade progressiva de produzir insulina. Esse processo pode levar meses ou anos, mas aparece clinicamente apenas após a destruição de pelo menos 80% da massa de ilhotas. Inúmeros fatores genéticos e ambientais contribuem para a ativação imunológica que desencadeia esse processo destrutivo. O indivíduo com determinada genotipagem de antígenos leucocitários humanos (HLA) – HLA-DRw3 e DRw4 – e pelo menos dois anticorpos específicos (autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico [anti-GAD], autoanticorpos anti-insulina (anti-ICA) e autoanticorpos antitirosina fosfatase [anti-IA2]) apresenta fortes evidências de já estar no período pré-clínico da doença, praticamente assintomático e de duração indeterminada.

No período clínico, os sinais e os sintomas que antes eram praticamente ausentes ou intermitentes se manifestam de maneira constante, tais como poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda de peso. O período de tempo para determinar a doença geralmente oscila de 1 a 6 semanas, contando desde o início dos sinais e sintomas. Em pacientes com sinais e sintomas característicos, o diagnóstico é simples e confirma-se pela glicemia plasmática de jejum  $\geq 126$  mg/dℓ ou glicemia casual, em qualquer hora do dia,  $\geq 200$  mg/dℓ.

## Tratamento insulínico

O uso de insulina é imprescindível no tratamento do DM1 e deve ser instituído assim que o diagnóstico for realizado. O clássico estudo prospectivo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou que o tratamento intensivo do DM1, com três ou mais doses diárias de insulina de ações diferentes ou sistema de infusão contínua de insulina, é eficaz em reduzir a frequência de complicações crônicas do DM. Nessa coorte, houve diminuição de 76% dos casos de retinopatia, 60% de neuropatia e 39% de nefropatia nos pacientes tratados intensivamente em relação aos tratados convencionalmente (A).<sup>1</sup> Acredita-se que essa diferença no aparecimento das complicações crônicas microangiopáticas do DM tenha sido causada por melhor controle metabólico, visto que a hemoglobina glicada (HbA1c) desses pacientes foi estatisticamente menor no tratamento intensivo (8,05%) do que no convencional (9,76%) (A).<sup>1</sup>

Ao término do estudo DCCT, todos os indivíduos foram convidados a participar de outro estudo de continuidade, denominado Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), no qual foram tratados de maneira intensiva. No subgrupo específico de adolescentes (13 a 17 anos), o grau de controle metabólico não evidenciou diferenças estatisticamente significativas, em comparação com aqueles que foram tratados já intensivamente no DCCT e os que haviam recebido tratamento convencional (8,38 *versus* 8,45%). Contudo, o grupo tratado intensivamente por um período mais prolongado (desde o início do DCCT) permanecia com menor frequência na progressão de retinopatia e nefropatia diabéticas, sugerindo que as tentativas de alcançar melhor controle glicêmico deveriam começar precocemente no curso do DM1 (A).<sup>2</sup> Esses dois estudos sugerem nível de evidência 1, com grau de recomendação A para o tratamento intensivo com insulina no DM1 (A)<sup>2</sup> (B).<sup>3,4</sup>

## Administração e dose de insulina

O tratamento intensivo pode ser realizado com a aplicação de múltiplas doses de insulina com diferentes tipos de ação, com seringa, caneta ou sistema de infusão contínua de insulina. O tratamento com múltiplas doses de insulina tornou-se bastante prático após o surgimento das canetas, atualmente apresentadas em vários modelos, até mesmo com possibilidade de usar doses de 0,5 (meia) unidade de insulina e com comprimentos diferentes de agulhas (4, 5, 6, 8 e 12 mm). Isso se torna útil tanto para as insulinas humanas quanto para os análogos de insulina ultrarrápidos existentes atualmente, visto que torna possível que haja dosagens bem individualizadas, específicas a cada momento do dia.

A dose diária total de insulina preconizada em indivíduos com DM1 com diagnóstico recente ou logo após diagnóstico de cetoacidose diabética varia de 0,5 a 1 U/kg/dia. No entanto, alguns casos requerem doses maiores de insulina para a recuperação do equilíbrio metabólico.<sup>5-7</sup> A dose diária depende da idade, do peso corporal, do estágio puberal, do tempo de duração e da fase do diabetes, do estado do local de aplicação de insulina (presença de lipodistrofias), da ingestão de alimentos e sua distribuição, do automonitoramento e da HbA1c, da rotina diária, da prática e da intensidade da atividade física e das intercorrências (infecções e dias de doença).<sup>8</sup> Durante a fase de remissão parcial, a dose diária total de insulina administra-

da costuma ser  $< 0,5$  U/kg/dia e, posteriormente, com a evolução da doença e passada essa fase, a necessidade diária de insulina aumenta para 0,7 a 1 U/kg/dia em crianças pré-púberes, podendo alcançar 1 a 2 U/kg/dia durante a puberdade<sup>8</sup> ou, em situações de estresse (físico ou emocional), 1,2 a 1,5 U/kg/dia. Recomenda-se que a dose da insulina basal diária varie de 40 a 60% para tentar mimetizar a secreção endógena de insulina e o restante da dose diária recomendada seja em forma de *bolus* de correção (quantidade de insulina rápida ou análogo ultrarrápido para alcançar a glicemia na meta terapêutica desejada) e refeição (quantidade de insulina necessária para metabolizar *versus* gramas de carboidratos).

Há evidências de que a fase inicial da doença em adultos jovens com DM1 seja progressiva e caracterizada por um declínio mais lento da função da célula betapancreática em comparação com crianças e adolescentes.<sup>9</sup> A partir do estudo DCCT, foram obtidos dados interessantes, indicando que a permanência da função residual da célula beta associa-se a melhores resultados, tais como melhor controle glicêmico, menor risco de hipoglicemias e complicações crônicas.<sup>10</sup> Além disso, tal estudo indica que a otimização do tratamento, desde as fases iniciais da doença, reduz significativamente o risco das complicações<sup>1,11</sup> e sugere, inclusive, o tratamento intensivo em esquema basal-*bolus* desde o início do diagnóstico.<sup>12</sup>

O objetivo do tratamento do diabetes *mellitus* (DM1 ou DM2) é manter as glicemias ao longo do dia entre os limites da normalidade, evitando ao máximo a ampla variabilidade glicêmica.<sup>6,7,13</sup> O tratamento intensivo clássico é o que utiliza duas doses de insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) (antes do café da manhã e antes de dormir), com três doses de insulina regular (antes do café da manhã, do almoço e do jantar). Contudo, com o surgimento dos análogos de insulina de ação ultrarrápida (lispro, asparte e glulisina), algumas vantagens podem ser obtidas na substituição da insulina regular por esses análogos, principalmente no que diz respeito aos eventos hipoglicêmicos graves e noturnos. Além disso, em associação ao plano alimentar por contagem de carboidratos, passa a ser possível que os pacientes com DM possam administrá-lo logo após a refeição, sendo tão eficaz quanto a administração de insulina regular antes da refeição, podendo ser administrada dessa maneira em crianças pequenas, que muitas vezes não ingerem a quantidade total de carboidrato da refeição programada.

## Análogos de insulina

Antes do advento dos análogos de insulina com ação ultrarrápida, as hipoglicemias ocorriam em maior número, e isso certamente contribuiu para que houvesse certo receio por parte dos pais, e até mesmo dos profissionais da saúde, em implementar o tratamento intensivo. Por meio de técnicas de DNA recombinante, obtiveram-se os análogos de insulina de ação ultrarrápida, com o objetivo de tornar o perfil dessas novas insulinas mais fisiológico na melhora do controle glicêmico (B).<sup>14</sup> Nos dias atuais, estão comercialmente disponíveis três análogos de insulina de ação ultrarrápida: lispro, asparte e glulisina.

A insulina lispro apresenta uma inversão nas posições dos aminoácidos lisina (B29) e prolina (B28) da cadeia beta da insulina, o que lhe confere absorção mais rápida para a circulação (B).<sup>11</sup> Uma metanálise que avaliou oito estudos

randomizados, com 2.576 pacientes diabéticos do tipo 1 adultos, comparando insulina regular com insulina lispro, e cujo desfecho principal era a frequência de hipoglicemias graves (coma ou necessidade de glucagon intravenoso), mostrou frequência significativamente menor desse problema nos indivíduos diabéticos que usaram lispro (A).<sup>11</sup> Na insulina asparte, substituiu-se um aminoácido prolina por ácido aspártico carregado negativamente na posição 28 da cadeia beta, produzindo repulsão elétrica entre as moléculas de insulina e reduzindo sua tendência à autoassociação. Em frascos ou cartuchos, encontra-se na forma de hexâmeros, mas com rápida dissociação em dímeros e monômeros no tecido subcutâneo, garantindo rápida absorção (A).<sup>15</sup> Recente revisão com base em evidências avaliou o uso da insulina asparte em pacientes diabéticos e demonstrou melhor controle glicêmico, sem aumento do risco de hipoglicemia e com maior flexibilidade na administração, em comparação com a insulina regular humana (A).<sup>16</sup> Diversos outros estudos têm favorecido as insulinas de ação ultrarrápida em relação à insulina regular, mostrando nível de evidência 1, com grau de recomendação A. Ao comparar diretamente as insulinas lispro e asparte, observou-se que ambas são igualmente efetivas no controle das excursões glicêmicas pós-prandiais (A).<sup>17</sup> A insulina glulisina é outro análogo de insulina de ação ultrarrápida obtido pela troca de asparagina-se por lisina na posição 3 da cadeia beta e de lisina por ácido glutâmico na posição 29 da mesma cadeia.<sup>14,18</sup> Os estudos com o análogo de insulina glulisina demonstraram resultados semelhantes na redução dos eventos hipoglicêmicos e na eficácia em comparação com a lispro e a asparte (A).<sup>19</sup> Análogos da insulina de ação ultrarrápida são indicados aos pacientes que apresentam tendência a ter hipoglicemia nos períodos pós-prandiais tardios e noturnos.<sup>18</sup>

Um aspecto que deve ser considerado ao utilizar a insulina regular é a demora em torno de 30 min de seu início de ação, sendo necessário que sua aplicação seja realizada pelo menos 30 min antes das refeições. No entanto, alguns pacientes tendem a aplicá-la na hora da refeição. Isso contribui para hiperglicemias pós-prandiais e hipoglicemias no período entre as refeições, pois a insulina regular atingirá seu pico no horário em que a alimentação já foi metabolizada. Bolli *et al.* demonstraram que há diminuição consistente na HbA1c, de 0,3 a 0,5%, quando se utiliza insulina lispro, comparando-se com insulina regular humana, mesmo quando esta última é apropriadamente injetada 30 min antes das refeições (A).<sup>20</sup> Esses autores também foram responsáveis por demonstrar que a insulina NPH, quando utilizada 3 ou 4 vezes/dia, possibilita alcançar melhor controle metabólico do que quando usada uma ou duas vezes. Por isso, e sobretudo em adolescentes que apresentam dificuldade em conseguir bom controle, sugere-se que a insulina NPH seja aplicada antes do café da manhã, do almoço, do jantar e de dormir (B). Além disso, caso se utilize insulina ultrarrápida em vez da insulina regular, o nível de HbA1c alcançado será mais baixo (A) (B).<sup>16</sup>

Outro aspecto interessante é a possibilidade de administrar os análogos de ação ultrarrápida logo após o término da refeição, visto que a sua eficácia é comparável à administração de insulina regular antes da refeição,<sup>21</sup> podendo ser administrada dessa maneira em crianças pequenas, que muitas vezes não ingerem a quantidade total de carboidratos da refeição programada,

causando hipoglicemias. No entanto, a aplicação da insulina regular 5 min antes das refeições é menos efetiva do que quando aplicada 10 a 40 min antes, devido ao seu perfil de ação.<sup>20</sup>

Os análogos de insulina de ação prolongada, glargina e detemir, também foram obtidos pela técnica de DNA recombinante. Os estudos têm demonstrado menor frequência de hipoglicemia com esses análogos em relação à insulina NPH, o que seria explicado pela ausência (ou diminuição) de pico dessas insulinas (B).<sup>17,22,23</sup> Obtém-se insulina glargina pela substituição de asparagina pela glicina na posição 21 da cadeia A, enquanto se adicionam dois resíduos de arginina à posição 30 da cadeia B. O fabricante recomenda que se utilize a insulina glargina após os 2 anos de idade, em dose única (antes do café da manhã ou de dormir), em casos que apresentam hipoglicemia frequente, desejo de mudar ou vontade de diminuir o número de aplicações de NPH. O horário da administração da insulina glargina não tem se mostrado clinicamente significativo, podendo ser individualizado (B).<sup>24</sup> A insulina detemir tem duração de ação de aproximadamente 20 h, com declínio de seu efeito após 10 a 12 h; estudos têm demonstrado que a administração de insulina detemir, em duas doses ao dia, como parte de uma terapia basal-*bolus*, mantém o controle glicêmico na maioria dos adultos com DM1 (B).<sup>25</sup> Um estudo comparou o uso de insulina detemir em duas doses diárias com o da insulina glargina em dose única ao dia em pacientes com DM1, ambos os esquemas associados à insulina asparte, e demonstrou que essas insulinas foram igualmente eficazes no controle glicêmico, com risco global de hipoglicemia comparável, mas com menos hipoglicemia diurna ou noturna com a insulina detemir (B).<sup>26</sup>

O análogo de insulina de ação prolongada glargina foi aprovado, em 2014, pela FDA e EMA para uso em crianças com idade superior a 2 anos;<sup>27</sup> enquanto o análogo detemir já foi aprovado em 2013 para uso em crianças a partir de 2 anos. Existem vários estudos e relatos na literatura com o uso de ambos os análogos em crianças menores, inclusive abaixo dos 6 anos de idade.<sup>28,29</sup> A comparação da insulina NPH em esquema de múltiplas doses com a insulina glargina em pacientes de 5 a 16 anos mostrou que os pacientes tratados com a insulina glargina apresentaram glicemia de jejum menor, com mesma HbA1c.<sup>28</sup>

O fato de esses análogos apresentarem perfil mais estável, menor variabilidade glicêmica, maior previsibilidade, não apresentarem picos de ação e não necessitarem de homogeneização torna possível uma administração mais flexível.<sup>30,31</sup> A variabilidade glicêmica tem sido reconhecida como um marcador adicional da qualidade do controle glicêmico, quantificada pela amplitude média das excursões glicêmicas (MAGE; do inglês, *mean amplitude of glycemic excursions*), pelo desvio padrão da glicemia média ou pelo índice de excursões glicêmicas em determinado período. A variabilidade glicêmica é avaliada por meio de várias medições diárias da glicemia capilar e cálculos das variáveis, ou glicosímetro com programa de análise que possibilite os cálculos, ou por sistema de monitoramento contínuo da glicemia.<sup>30,31</sup>

A titulação da dose de insulina diária é realizada a partir da glicemia de jejum e dos resultados das glicemias capilares ao longo do dia, pré e pós-prandiais.<sup>5,8-10</sup> A dose da insulina NPH ao deitar é reajustada de acordo com a glicemia de jejum inicialmente e as demais doses de acordo com as glicemias pré-prandiais, podendo ser ajustada a cada 3 ou 4 dias. Os ajustes

da dose dos análogos glargina ou detemir devem ser realizados mediante o resultado da glicemia do jejum e pelo menos a cada 5 a 7 dias. O ajuste das insulinas de ação rápida ou ultrarrápida é realizado por meio do resultado das glicemias 2 h pós-prandiais, considerando o fator de sensibilidade (FS), que representa o quanto uma unidade de insulina reduz a glicemia (FS = 1.500/dose total de insulina ao dia, se usando insulina regular, ou 1.700, 1.800, 2.000 ou 2.100/dose total de insulina ao dia, se usando análogos ultrarrápidos) e a contagem de carboidratos, utilizando a razão insulina/carboidrato, que é obtida pela fórmula 500/dose total de insulina ao dia. O fator de sensibilidade e a razão insulina/carboidrato são individualizados e podem variar nos diferentes horários do dia.

O análogo de insulina degludeca, de ação prolongada, está disponível no mercado brasileiro para prática clínica e, associado aos análogos de ação ultrarrápida, poderá ser uma alternativa terapêutica no tratamento dos indivíduos com diabetes.<sup>32,33</sup> No entanto, o uso desse análogo está aprovado para uso em indivíduos com idades acima de 18 anos. Há alguns estudos com uso desse análogo na faixa etária pediátrica demonstrando os mesmos efeitos alcançados com a população adulta.<sup>34,35</sup>

## Insulina bifásica

O tratamento intensivo também pode ser obtido com o uso de pré-misturas ou insulinas bifásicas, mas seu uso em indivíduos com DM1 apresenta algumas desvantagens, principalmente pela falta de flexibilidade de ajustes mais precisos, causando maior risco de hipoglicemias.<sup>36</sup> Uma formulação mais recente é a associação do análogo de insulina degludeca à insulina asparte.<sup>37</sup> Contudo, o uso da pré-mistura pode ter utilidade nos pacientes com restrições visuais ou motoras que comprometam a capacidade de realizar a mistura de duas insulinas de ação diferente de modo correto e seguro e para aqueles indivíduos que apresentam dificuldade em aceitar o esquema de insulinização mais intensiva.<sup>4</sup>

## Sistema de infusão contínua de insulina

O sistema de infusão contínua de insulina (SICI) parece ser atualmente o padrão-ouro no tratamento intensivo do DM1, mas necessita de acompanhamento por equipe capacitada (A).<sup>5,38</sup> As bombas atualmente disponíveis no Brasil têm funcionamento, tamanhos e pesos muito semelhantes, e diferem na aparência externa e no modo de utilização dos botões. Alguns modelos são à prova d'água e dispõem de controle remoto inteligente e outros podem ser integrados ao sistema de monitoramento contínuo da glicose, inclusive com desligamento automático em hipoglicemia, possibilitando ajustes mais precisos na terapêutica.<sup>39-43</sup> A bomba infunde microdoses de insulina de um reservatório por um cateter inserido por meio de uma pequena agulha no subcutâneo.<sup>44</sup> Pode-se utilizar a insulina regular ou os análogos de ação ultrarrápida de insulina (lispro, asparte e glulisina) para infusão pelo sistema, sem necessidade de diluição (B).<sup>44</sup> No entanto, o tempo de troca do reservatório de insulina depende do análogo utilizado no sistema de infusão.<sup>43</sup>

Mais recentemente, tem sido demonstrado que o tratamento com sistema de infusão contínua de insulina apresenta vantagens na utilização dos análogos ultrarrápidos pelo menor

tempo de ação, pico de ação mais precoce, absorção mais previsível e menor risco de obstrução do cateter pela formação de cristais de insulina, em comparação com o uso de insulina regular (B, A).<sup>44,45</sup>

Os resultados no controle glicêmico durante a terapia com infusão subcutânea contínua de insulina são melhores que os obtidos com múltiplas injeções diárias de insulina (A).<sup>45</sup> Em metanálise publicada recentemente, que avaliou a presença de hipoglicemia em 15 estudos randomizados e elegíveis de moderada qualidade em pacientes com DM1 com níveis elevados de HbA1c no início e no final do estudo, em uso de sistema de infusão contínua, o resultado da HbA1c foi discretamente inferior em comparação com o tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina (-0,2%; intervalo de confiança [IC] 95% 0,3 vs. -0,1) e sem significância estatística entre hipoglicemias graves (0,48%; IC 95%, 0,23 vs. 1) ou noturnas (0,82%; IC 95% 0,33 vs. 2,03). Adolescentes e adultos com DM1 incluídos nos ensaios *crossover* (SICI e múltiplas doses) apresentaram menos episódios de hipoglicemias, mas sem significância estatística; enquanto as crianças incluídas nos estudos paralelos tiveram estatisticamente mais episódios de hipoglicemias (0,68%; IC 95%, 0,16 vs. 1,2;  $p = 0,03$ ) quando em tratamento com múltiplas doses.<sup>46</sup> Além disso, dados recentes da biblioteca Cochrane, comparando o tratamento intensivo com múltiplas doses com o sistema de infusão contínua, incluindo 23 estudos, randomizados, com 976 pacientes alocados para cada intervenção, demonstraram que o uso desse sistema apresentou diferença significativa no valor da HbA1c (diferença de -0,3%; IC 95% -0,1 a -0,4), dos episódios de hipoglicemias e das mensurações de qualidade de vida, mas sem redução evidente das hipoglicemias leves ou moderadas.<sup>47</sup> Os candidatos ideais à utilização desse sistema são todos os pacientes (lactentes, crianças, adolescentes ou adultos) com conhecimento e orientação adequados ao suporte do manejo do diabetes e que já estejam em tratamento intensivo com insulina, em esquema basal-*bolus* com múltiplas doses, e que saibam ajustar a insulina de acordo com os resultados do auto-monitoramento, da contagem de carboidratos da alimentação e da prática de atividade física.<sup>48</sup>

Tratamento intensivo, seja com múltiplas doses ou sistema de infusão contínua de insulina, requer o monitoramento intensivo. É necessário realizar pelo menos cinco testes de verificação da glicemia capilar ao dia (A).<sup>49</sup> De fato, para que os pacientes realizem essas mensurações, é imprescindível que o insumo seja distribuído a eles gratuitamente pelo poder público. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) preconiza que o poder público forneça pelo menos 100, mas preferencialmente 150 tiras reagentes por mês a todo paciente com DM1 para que ele possa realmente implementar o tratamento.

## Hipoglicemia

A limitação no alcance do controle glicêmico ideal em DM1, excluídos fatores como falta de adesão ao tratamento e fraco suporte familiar, permanece sendo a hipoglicemia. A American Diabetes Association (ADA) tem adotado como conceito de hipoglicemia uma glicemia plasmática < 70 mg/dℓ, independentemente da faixa etária,<sup>50</sup> visto que níveis glicêmicos entre 60 e 70 mg/dℓ podem se associar fortemente a episódios mais graves, pois esses níveis se correlacionam com alterações

dos hormônios contrarreguladores, essenciais na reversão espontânea da hipoglicemia.<sup>51</sup> Diversos estudos têm demonstrado que a hipoglicemia noturna assintomática é achado comum em pacientes com DM1, com duração de várias horas (B).<sup>4,52</sup> No DCCT, no qual se utilizou tanto insulina regular como de ação lenta, os pacientes em tratamento intensivo mostraram frequência de hipoglicemia grave três vezes superior à daqueles em tratamento convencional. A taxa total de hipoglicemia grave foi de 61,2 episódios/100 pacientes/ano *versus* 18,7 episódios/100 pacientes/ano no tratamento intensivo e no convencional, respectivamente, com um risco relativo de 3,28. No grupo dos adolescentes, mesmo com níveis maiores de HbA1c, o risco de hipoglicemia grave foi substancialmente maior que nos adultos (86 vs. 56 eventos/100 pacientes/ano).

O tratamento intensivo do diabetes, a princípio, resultou em aumento dramático das taxas de hipoglicemia, sobretudo em adolescentes.<sup>53</sup> Contudo, a experiência, ao longo dos anos, com o tratamento intensivo e o uso de análogos de insulina reduziu as taxas de hipoglicemia grave para 8 a 30 episódios/100 indivíduos/ano de exposição ao diabetes, estando relacionadas com idades mais precoces (0 a 8 anos) e níveis mais baixos de HbA1c. Em revisão sistemática da biblioteca Cochrane, publicada em 2006, reavaliada em 2013, inserindo o termo análogos de insulina, é possível detectar vários estudos comparando o tratamento intensivo com o uso de insulina NPH e regular ou análogos de ação ultrarrápida e prolongada e a ocorrência de episódios de hipoglicemia.<sup>54</sup> Embora houvesse heterogeneidade (número de participantes, tempo de duração do acompanhamento e critérios de definição de hipoglicemia < 60 mg/dℓ ou < 70 mg/dℓ,  $p < 0,001$ ) entre os estudos, a diferença média dos eventos hipoglicêmicos totais foi de -0,2 episódio/paciente/mês (IC 95% -1,1 a 0,7) para o uso de análogos em comparação com a insulina regular em indivíduos com DM1. Tanto os análogos de insulina de ação prolongada e ultrarrápidos quanto o sistema de infusão contínua de insulina parecem reduzir o risco de hipoglicemia noturna.<sup>55,56</sup>

Em um estudo com uso do sistema de monitoramento contínuo de glicose (SMCG) por 3 dias, avaliando os episódios hipoglicêmicos (menos de 60 mg/dℓ por mais de 15 min), constataram-se frequência de hipoglicemia de 10,1%, maior prevalência à noite (18,8 vs. 4,4%) e duração prolongada dos episódios noturnos (média de 3,3 h) na maioria dos casos assintomáticos (91%) (B).<sup>57</sup> Um dos receios na implementação do tratamento intensivo é de que os episódios de hipoglicemia possam ter repercussão nas funções cognitivas do paciente. Em um estudo prospectivo com 7 anos de duração, demonstrou-se que crianças que haviam manifestado DM antes dos 5 anos de idade apresentavam escore significativamente inferior ao normal em habilidades motoras finas e tarefas de atenção contínua 3 e 7 anos após o diagnóstico. Isso ocorreu somente no grupo que teve hipoglicemias graves, com convulsão, sugerindo que episódios hipoglicêmicos de menor intensidade não teriam repercussão nas funções cognitivas, mas também alertando para o risco das hipoglicemias graves em faixa etária precoce (B).<sup>56</sup> Em outro estudo, no entanto, incluindo 142 crianças e adolescentes, com média de idade entre  $11,5 \pm 2,7$  anos (variando de 6 a 15 anos) e em um período de acompanhamento de 18 meses, 41% apresentaram episódios de hipoglicemia grave; no entanto, não foram encontradas diferenças quanto aos efeitos cognitivos.<sup>58</sup>

O sistema de monitoramento contínuo em tempo real (RT-CGM) fornece os níveis de glicose em determinado momento, podendo avaliar a elevação ou a diminuição da glicemia e possibilitando ajustes imediatos ou retrospectivos do tratamento insulínico. Ao longo dos últimos anos, tem sido realizada uma série de estudos randomizados, ensaios clínicos controlados, para avaliar o impacto desses dispositivos no tratamento do DM1, e algumas observações importantes emergiram.<sup>59-61</sup> O uso frequente desse sistema, RT-CGM, associa-se a uma redução significativa da HbA1c em pacientes que não estão no alvo terapêutico basal recomendado (HbA1c > 7%); além disso, auxilia aqueles com níveis de HbA1c ≤ 7% a manter os níveis no alvo, reduzindo a exposição à hipoglicemia bioquímica. No entanto, todos os estudos publicados comparam o tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina com o sistema de monitoramento contínuo usando o automonitoramento convencional – ou seja, sem o monitoramento em tempo real –, e até hoje nenhum estudo comparou a eficácia da mudança direta do tratamento com múltiplas doses com o medidor padrão de monitoramento da glicemia, para o sistema de infusão contínua de insulina com monitoramento em tempo real. Em 2010, um estudo clínico randomizado que avaliou a eficácia da RT-CGM em crianças, adolescentes e adultos ( $n = 495$ ) demonstrou a segurança e a eficácia de ambas as tecnologias (bomba de infusão e monitoramento em tempo real).<sup>62,63</sup>

Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O tratamento intensivo do DM1 com a obtenção de níveis de HbA1c < 7% diminui o risco de evolução para complicações crônicas micro e macrovasculares	<b>A</b>
Há maior frequência de hipoglicemia grave com o tratamento intensivo	<b>A</b>
A hipoglicemia assintomática é uma das limitações do controle glicêmico ideal	<b>B</b>
A hipoglicemia grave pode afetar a capacidade cognitiva de crianças	<b>B</b>
O uso de análogos de ação ultrarrápida é superior no controle metabólico e na diminuição dos episódios hipoglicêmicos	<b>A</b>
O uso de análogos de ação prolongada apresenta menor variabilidade glicêmica em comparação com a insulina NPH	<b>B</b>
O sistema de infusão contínua de insulina é uma opção terapêutica efetiva para a obtenção do controle glicêmico adequado	<b>A</b>
O tratamento intensivo também pode ser obtido com o uso de pré-misturas ou insulinas bifásicas; no entanto, seu uso em indivíduos com DM1 apresenta algumas desvantagens	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Conclusão

Os efeitos benéficos e protetores alcançados com o tratamento intensivo foram nítidos nos estudos DCCT e EDIC, apesar de os níveis de HbA1c terem aumentado ao longo dos anos de seguimento. No entanto, ainda há uma lacuna entre a evidência clínica e a prática diária, visto que, na maioria dos casos, a meta terapêutica não é alcançada pelas inúmeras barreiras que a doença impõe, tais como a ocorrência e o medo dos eventos hipoglicêmicos, a complexidade e o dia a dia do tratamento e, particularmente, a necessidade de automonitoramento e de ajustes frequentes da dose de insulina. No presente momento, a questão mais importante é auxiliar os pacientes com DM1 para que realizem o tratamento adequadamente, reduzir o aparecimento das complicações agudas e crônicas e melhorar a qualidade de vida.

## Referências bibliográficas

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep; 30; 329(14): 977-86.
2. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a longterm follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care.* 1999 Jan; 22(1): 99-111.
3. Matyka KA, Wigg L, Pramming S *et al.* Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child.* 1999 Aug; 81(2): 138-42.
4. Porter PA, Byrne G, Stick S *et al.* Nocturnal hypoglycaemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child.* 1996 Aug; 75(2): 120-3.
5. Bolli GB. Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2006 Jan/Feb; 12(Suppl 1): 105-9.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care.* 2015 Jan; 38(Suppl):S4.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014 Jan; 37(Suppl 1): S14-80.
8. Bangstad HJ, Danne T, Deeb L *et al.* Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009 Sep; 10(Suppl 12): 82-99.
9. Bruno G, Cerutti F, Merletti F *et al.* Residual beta-cell function and male/female ratio are higher in incident young adults than in children: the registry of type 1 diabetes of the province of Turin, Italy, 1984-2000. *Diabetes Care.* 2005 Feb; 28(2): 312-7.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998 Apr 1; 128(7): 517-23 <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000284/smops/Positive/human\\_smop\\_000370.jp&mid=WC0b013c058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000284/smops/Positive/human_smop_000370.jp&mid=WC0b013c058001d127)>
11. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Jr *et al.* Metaanalysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1998 Oct; 21(10): 1726-31.
12. Adhikari S, Adams-Huet B, Wang YC *et al.* Institution of basal-bolus therapy at diagnosis for children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2009 Mai; 2.
13. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the

- Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007 Sep; 30(9): 2399-400.
14. Eyzaguirre F, Codner E. [Insulin analogues: searching for a physiological replacement]. *Rev Med Chil*. 2006 Feb;134(2): 239-50.
  15. Reynolds NA, Wagstaff AJ. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 or 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004; 64(17): 1957-74.
  16. Haycox A. Insulin aspart: an evidence-based medicine review. *Clin Drug Investig*. 2004; 24(12): 695-717.
  17. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F *et al*. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the longacting insulin analog detemir. *Diabetes Care*. 2005 May; 28(5): 1107-12.
  18. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamentos Oficiais da Sociedade Brasileira de Diabetes. Indicação de análogos de insulina de ação rápida e prolongada e de insulina inalável no diabetes tipo 1 e tipo 2. *Rev Bras Med*. 2006; 2(Suppl).
  19. Becker RH. Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity. *Diabetes Technol Ther*. 2007 Feb; 9(1): 109-21.
  20. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD *et al*. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999 Oct; 42(10): 1151-67.
  21. Danne T, Aman J, Schober E *et al*. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Aug; 26(8): 2359-64.
  22. Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab*. 2007 May; 9(3): 209-17.
  23. Heise T, Nosek L, Ronn BB *et al*. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jun; 53(6): 1614-20.
  24. Hamann A, Matthaei S, Rosak C *et al*. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jun; 26(6): 1738-44.
  25. De Leeuw I, Vague P, Selam JL *et al*. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jan; 7(1): 73-82.
  26. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B *et al*. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med*. 2007 Jun; 24(6): 635-42.
  27. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Apr; 11(4): 372-8.
  28. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J *et al*. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 Apr;15(4): 369-76.
  29. Rollin G, Punaes M, Geremia C *et al*. [Use of insulin glargine in type 1 diabetes children with less than eight years old]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Aug; 53(6): 721-5.
  30. Bolli GB, Songini M, Trovati M *et al*. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Oct; 19(8): 571-9.
  31. White NH, Chase HP, Arslanian S *et al*. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Mar; 32(3): 387-93.
  32. Davies MJ, Gross JL, Ono Y *et al*. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Apr 7. doi: 10.1111/dom.12298.
  33. Vora J, Cariou B, Evans M *et al*. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Jul; 109(1): 19-31.
  34. Thalange N, Deeb L, Iotova V *et al*. Insulin degludec in combination with bolus insulina aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015 May; 16(3): 164-.
  35. Biester T, Blaesig S, Remus K *et al*. Insulin degludec's ultralong pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014 Feb; 15(1): 27-33.
  36. Kinsley BT, McKenna TJ. Premixed insulin preparations and glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Ir Med J*. 1999 Aug; 92(5): 369-71.
  37. Heise T, Nosek L, Roepstorff C *et al*. Distinct prandial and basal glucose-lowering effects of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) at steady state in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2014 Jun 3.
  38. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Mar; 25(3): 593-8.
  39. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A *et al*. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulina suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2012 Sep 25; 310(12): 1240-7.
  40. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B *et al*. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic Paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 Sep; 5(5): 1137-41.
  41. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A *et al*. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22; 363(4): 311-20.
  42. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2012 Apr 26; 366(17): 1616-24.
  43. Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR *et al*. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*. 2015 Apr; 38(4): 716-22.
  44. Liberatore JR, Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Jul-Aug; 82(4): 249-54.
  45. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V *et al*. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care*. 2004 Nov; 27(11): 2590-6.
  46. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH *et al*. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar; 94(3): 729-40.
  47. Misso ML, Egberts KJ, Page M *et al*. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):CD005103.
  48. Treinamento Sistema de Infusão Contínua de Insulina – SIC. Manual Roche. Accu-Chek®. Roche Diagnóstica.1-28.
  49. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan; 36(Suppl 1): S11-66.

50. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005 May; 28(5): 1245-9.
51. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2004 May 27; 350(22): 2272-9.
52. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract*. 2003 Nov-Dec; 9(6): 530-43.
53. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-independent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr*. 1994 Aug; 125(2): 177-88.
54. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A *et al*. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2): CD003287.
55. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL *et al*. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Apr; 26(4): 1142-6.
56. Rovet JF, Ehrlich RM. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *J Pediatr*. 1999 Apr; 134(4): 503-6.
57. Amin R, Ross K, Acerini CL *et al*. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care*. 2003 Mar; 26(3): 662-7.
58. Wysocki T, Harris MA, Mauras N *et al*. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care*. 2003 Apr; 26(4): 1100-5.
59. Bode B, Gross K, Rikalo N *et al*. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypoand hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2004 Apr; 6(2): 105-13.
60. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW *et al*. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 2; 359(14): 1464-76.
61. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW *et al*. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther*. 2008 Oct; 10(5): 377-83.
62. Davis SN, Horton ES, Battelino T *et al*. STAR 3 randomized controlled trial to compare sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injections in the treatment of type 1 diabetes: research design, methods, and baseline characteristics of enrolled subjects. *Diabetes Technol Ther*. 2010 Apr; 12(4): 249
63. Tanenberg RJ, Welsh JB. Patient behaviors associated with optimum glycemic outcomes with sensor-augmented pump therapy: insights from the star 3 study. *Endocr Pract*. 2015 Jan; 21(1): 41-5.

# Uso da Insulina no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2

## Introdução

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) caracteriza-se por dois defeitos fisiopatológicos principais: a resistência à insulina, que resulta em aumento da produção hepática de glicose e redução da sua utilização periférica, e o comprometimento da função secretora da célula beta. A história evolutiva natural dessas alterações faz com que os defeitos metabólicos característicos do DM2 estejam presentes de 9 a 12 anos antes do diagnóstico da doença, que geralmente acontece quando a diminuição da função da célula beta fica em torno de 50%. Essa redução progressiva da função insulínica está associada à deterioração glicêmica e acontece independentemente da terapêutica utilizada (A).

Embora a dificuldade de manter a hemoglobina glicada (HbA1c) no nível desejado ao longo do tempo esteja relacionada tanto com o estilo de vida quanto com o tipo de medicação prescrita, ela decorre primariamente do declínio progressivo da função da célula beta,<sup>1</sup> sendo a necessidade de insulinização reconhecida como o resultado natural desse processo temporal (A).

Por esse motivo, a terapêutica com insulina deve ser iniciada quando, apesar do consumo de doses máximas de dois ou três fármacos orais utilizados por alguns meses, o paciente mantiver níveis de HbA1c > 7% ou > 8% em populações específicas (B).<sup>2</sup> De modo geral, no paciente com DM2, a utilização da insulina é menos frequente do que deveria e seu início tende a ser tardio. Isso se deve ao receio infundado, tanto por parte de médicos como do paciente e seus familiares, particularmente no caso do paciente idoso, quanto a alguns dos possíveis efeitos colaterais da insulina, incluindo, em especial, a hipoglicemia e o ganho de peso.

## Tratamento do diabetes mellitus tipo 2

O tratamento atual do DM2 apoia-se em alguns algoritmos terapêuticos desenvolvidos por sociedades internacionais de diabetes: o algoritmo de consenso da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD),<sup>3</sup> e as diretrizes para o controle do diabetes da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE).<sup>4</sup> Com base nessas recomendações, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) publicou o seu posicionamento oficial sobre o tratamento do DM2,<sup>5</sup> do qual deriva grande parte das recomendações a seguir. As metas do controle glicêmico, que estão mais rígidas, foram detalhadas no Quadro 1.

## Indicações do uso de insulina em diabetes mellitus tipo 2

Desde que novos tipos de insulina, com perfis de ação distintos, tornaram-se disponíveis, há a preocupação de que o modo de início da terapêutica insulínica nos pacientes com DM2 venha a se tornar muito complexo e, por isso, seja ainda mais postergado na prática clínica.<sup>2</sup> Embora os novos análogos de insulina ofereçam mais possibilidades terapêuticas, é necessário que a escolha de novas estratégias não traga dificuldades para aqueles profissionais menos experientes no tratamento desses novos tipos de insulina.

É importante ressaltar que a insulinoterapia pode ser iniciada em etapas precoces do tratamento do DM2, quando somente modificações do estilo de vida (dieta e exercícios) associadas à metformina forem insuficientes para obter controle

Quadro 1 Metas do controle glicêmico.

	Glicemia de jejum	Glicemia pré-prandial	Glicemia pós-prandial	HbA1c
ADA/EASD	< 100 mg	< 130 mg	< 180 mg	< 7% em adultos não gestantes < 6,5% em populações específicas* < 8% em populações específicas**
SBD	< 100 mg	< 100 mg	Até 160 mg	Em torno de 7% em adultos; entre 7,5 e 8,5% em idosos, dependendo do estado de saúde

ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes.

\*Sem risco de hipoglicemia ou outros efeitos colaterais da medicação, com duração curta de DM, ou sem risco significativo de doença cardiovascular.

\*\*Com história de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, complicação micro ou macrovascular avançada, muitas comorbidades associadas ou duração prolongada de DM.



glicêmico adequado após 1 mês de início da terapia (B).<sup>5</sup> Nessa situação, pode-se considerar a associação da insulina basal ao esquema terapêutico, especialmente quando existirem restrições ao uso de outros fármacos orais (A). A insulina pode ser escolhida como segundo agente terapêutico também quando a HbA1c estiver > 8,5%, após a dose máxima de metformina, ou se o paciente estiver apresentando sintomas de hiperglicemia.

A terapêutica com insulina também deve ser iniciada quando o paciente apresentar sintomas de hiperglicemia graves e significantes, ou níveis de glicose muito elevados (> 300 mg/dℓ), ou perda de peso significativa ou presença de cetonúria.<sup>3,5</sup> A insulina é a mais efetiva medicação hipoglicemiante conhecida e pode reduzir a HbA1c aos níveis de controle desejáveis a partir de quaisquer níveis de HbA1c iniciais. Não existem doses máximas acima das quais seu efeito terapêutico não ocorra, nem contraindicações ao seu uso.<sup>3,5</sup>

## Como iniciar o tratamento com insulina no diabetes mellitus tipo 2

O objetivo do tratamento do diabetes *mellitus* é mimetizar o perfil fisiológico da ação da secreção endógena de insulina. Na insulino terapia, divide-se essa função em dois parâmetros: a insulina basal, cuja função é suprimir a produção hepática de glicose da noite e entre refeições, e a insulina em *bolus*, cuja função é cobrir a excursão glicêmica alimentar.

É importante conhecer o perfil de ação das insulinas existentes, a fim de utilizar-se da maneira correta de acordo com sua principal função. No Quadro 2, estão descritas as insulinas e as combinações de insulina (conhecidas como pré-misturas) existentes no mercado e seu perfil de ação.<sup>6,7</sup>

Quadro 2 Perfil de ação das insulinas.

Insulina	Tempo de ação		
	Início	Pico	Duração
<b>Longa ação</b>			
Glargina	2 a 4 h	Nenhum	20 a 24 h
Detemir	1 a 3 h	6 a 8 h	18 a 22 h
Degludeca	21 a 41 min	Nenhum	> 42 h
<b>Ação intermediária</b>			
NPH	2 a 4 h	4 a 10 h	10 a 18 h
<b>Ação rápida</b>			
Regular	0,5 a 1 h	2 a 3 h	5 a 8 h
<b>Ação ultrarrápida</b>			
Aspart	5 a 15 min	0,5 a 2 h	3 a 5 h
Lispro	5 a 15 min	0,5 a 2 h	3 a 5 h
Glulisina	5 a 15 min	0,5 a 2 h	3 a 5 h
<b>Pré-misturas</b>			
70/30 NPH/Regular	0,5 a 1 h	3 a 12 h (dual)	10 a 16 h
75/25 NPL/Lispro	5 a 15 min	1 a 4 h (dual)	10 a 16 h
50/50 NPL/Lispro	5 a 15 min	1 a 4 h (dual)	10 a 16 h
70/30 NPA/Aspart	5 a 15 min	1 a 4 h (dual)	10 a 16 h
70/30 Degludeca/Aspart	5 a 15 min	Dual	> 24 h

NPH: *neutral protamina Hagedorn*; NPL: protamina neutra lispro; NPA: protamina neutra asparte.

## Estratégias de insulino terapia no diabetes mellitus tipo 2

Nos pacientes com DM2 e glicemia de jejum persistentemente elevada, com HbA1c acima do valor alvo máximo desejável, apesar do uso de doses máximas de terapêutica oral combinada (dois ou três antidiabéticos orais [ADOs]), a insulino terapia deve ser iniciada.

No início da insulino terapia combinada, a medicação oral deve ser mantida na mesma dosagem (eventualmente reduzida). Uma única dose de insulina basal ao deitar é considerada a estratégia preferencial para início de insulino terapia no DM2 em uso de ADOs (B).

### Insulina basal

A dose inicial recomendada para iniciar insulina basal em DM2 é de 10 a 15 U ou 0,2 U/kg/dia nos pacientes mais obesos.

O ajuste da dose de insulina pode ser feito, de preferência, pelo próprio paciente, em aumentos de 2 ou 4 U (dependendo do valor das glicemias capilares do jejum, se consistentemente maiores que 130 ou 180 mg/dℓ, respectivamente) a cada 3 dias, até alcançar o alvo de glicemia de jejum menor que 110 a 120 mg/dℓ, desde que não ocorra hipoglicemia noturna.<sup>8</sup>

Se a glicemia capilar de jejum estiver dentro do alvo desejado, é necessário verificar os valores antes do almoço, do jantar e ao deitar (Quadro 3). Conforme os resultados, deve-se acrescentar uma segunda injeção (em geral, iniciando com

Quadro 3 Esquemas mais utilizados na insulino terapia do DM2 e doses iniciais de insulina basal.

Antes do desjejum	Antes do almoço	Antes do jantar	Ao deitar
<b>R/Ur 2 vezes/dia + NPH 2 vezes/dia</b>			
1/2 dose total		1/2 dose total	
1/2 NPH		1/2 R/Ur	1/2 NPH
1/2 R/Ur			
<b>R/Ur 3 vezes/dia + NPH 2 vezes/dia</b>			
1/2 dose total		1/2 dose total	
1/2 NPH			1/2 NPH
1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	
<b>R/Ur 3 vezes/dia + NPH 3 vezes/dia</b>			
1/3 NPH	1/3 NPH		1/3 NPH
1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	
<b>Regime basal – bolus com NPH</b>			
70% dose total		30% dose total	
30% R/Ur	20% R/Ur	20% R/Ur	NPH
<b>Regime basal – bolus com glargina ou detemir</b>			
50% dose total		50% dose total	
15% R/Ur	20% R/Ur	15% R/Ur	Glargina/Detemir
<b>Pré-misturas com análogos de ação ultrarrápida 2 vezes/dia</b>			
50% dose total		50% dose total	
<b>Pré-misturas com análogos de ação ultrarrápida 3 vezes/dia</b>			
30% dose total	40% dose total	30% dose total	

R/Ur: rápida/ultrarrápida; NPH: *neutral protamina Hagedorn*.

aproximadamente 4 U e ajustando com 2 U a cada 3 dias). Se a medida antes do almoço for acima do intervalo da normalidade, deve-se adicionar uma insulina de ação rápida ao café da manhã ou NPH ao café da manhã. Se a mensuração antes do jantar for elevada, pode-se acrescentar a insulina NPH ao café da manhã ou almoço ou a insulina de ação rápida ao almoço. Finalmente, se a glicemia capilar ao deitar for acima do normal, deve-se acrescentar uma insulina de ação rápida ao jantar.

Caso a HbA1c esteja acima do alvo desejado após 3 meses, deve-se reavaliar as medidas capilares antes das refeições e, se ainda persistirem elevadas, pode ser necessária outra aplicação de insulina NPH (C).

### Insulina prandial

Se após o ajuste de doses basais a HbA1c ainda continuar acima da normalidade, é necessário testar os níveis glicêmicos pós-prandiais e ajustar a insulina rápida pré-prandial.

As insulinas em pré-mistura geralmente não são recomendadas durante o ajuste das doses. No entanto, elas podem ser utilizadas convenientemente antes do café da manhã ou do jantar, se as proporções das insulinas de ação rápida ou intermediária forem similares às proporções fixas disponíveis no mercado.

Sugere-se iniciar a insulina prandial antes da principal refeição do paciente. A dose pode ser calculada de acordo com o desejo do paciente de aprender, ou não, a realizar a contagem de carboidratos. Em caso positivo, pode-se iniciar com 1 UI de insulina para cada 15 g de carboidratos, ajustando essa relação de acordo com a glicemia pós-prandial ou de acordo com a glicemia pré-prandial da refeição seguinte. Caso o paciente não deseje aprender o método de contagem de carboidratos, pode-se iniciar com 2 a 4 UI de insulina rápida ou ultrarrápida antes da principal refeição.<sup>5</sup>

Uma revisão de 22 estudos comparando os efeitos da insulina mista ou bifásica, basal ou pré-prandial, ao iniciar a insulinização em pacientes com DM2, mostrou queda maior da HbA1c com a bifásica em comparação com a basal, apesar do pior controle da glicemia de jejum, havendo ganho de peso e maior risco de hipoglicemia (B).<sup>9</sup>

## Análogos de insulina versus insulina humana (neutral protamine Hagedorn e regular) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Os análogos de insulina de ação prolongada (glargina e detemir) exibem maior previsibilidade no controle glicêmico que a NPH,<sup>10</sup> além de estarem associados a menor risco de hipoglicemia noturna<sup>11</sup> e ganho de peso, com perfil favorável à detemir neste último item (B).<sup>2,12,13</sup> Não está claro, no entanto, se o efeito sobre o ganho de peso é resultado do risco diminuído para hipoglicemia ou do efeito modulador seletivo sobre o apetite.

A insulina glargina, de modo diverso da NPH, é relativamente livre de pico e parece ser aquela com maior duração de ação. As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de todas as insulinas dependem do tamanho da dose. Uma porcentagem de pacientes poderá necessitar de duas doses de insulina basal por dia.<sup>14</sup>

No tratamento do DM2, apesar de ambos os análogos de ação prolongada (sobretudo a insulina detemir) ocasionarem menor variabilidade glicêmica e diminuição do risco de hipoglicemia (principalmente noturna), há poucas diferenças de controle glicêmico a longo prazo (níveis de HbA1c) entre essas insulinas e a NPH (B).<sup>5</sup> Alguns autores consideram que podem existir diferenças significativas no resultado do tratamento ao comparar os análogos com as insulinas NPH e regular (R) naqueles pacientes com DM2 que seguem protocolos estritos de terapia e de ajustes de doses de insulina.<sup>12,15,16</sup>

## Insulinoterapia plena no diabetes mellitus tipo 2

Nos pacientes com DM2 em tratamento, combinando fármacos orais e insulina basal, cujos controles estejam inadequados, deve-se partir para a insulinização plena, na qual vários esquemas podem ser utilizados – desde o convencional até o intensivo ou de múltiplas doses.

Nessa estratégia, é comum descontinuar o uso de secretagogos por via oral. Contudo, poderá ser benéfico manter os agentes sensibilizadores da insulina em combinação com a insulinoterapia. A terapia combinada de insulina e metformina ou insulina e pioglitazona possibilita controle glicêmico efetivo com doses menores de insulina. Cabe ressaltar, no entanto, que a terapêutica combinada de glitazonas e insulina está associada ao aumento do peso corporal e edema, podendo aumentar o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).<sup>17,18</sup> O custo/benefício de melhor controle glicêmico *versus* ganho de peso e risco cardiovascular, portanto, deve ser considerado em base individual. Assim, em casos de pacientes com risco de descompensação cardíaca, é mais sensato aumentar a complexidade do esquema de insulinização do que insistir nesse tipo de associação. Em pacientes recebendo insulina basal, com ou sem metformina, a adição de um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) ou de um agonista de GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) pode melhorar os perfis glicêmicos de jejum e pós-prandial, reduzindo significativamente a HbA1c, além de diminuir o risco de hipoglicemia com redução da dose de insulina (B).<sup>4</sup>

Na insulinização plena, há a necessidade de fornecer insulina basal para cobrir as necessidades de insulina entre as refeições e bloquear a gliconeogênese hepática. Ao mesmo tempo, é essencial oferecer insulina pré-prandial rápida (regular) ou ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina) durante o dia para cobrir as necessidades de insulina nas refeições.

Para os pacientes que necessitem de ambos os tipos de insulina e que não desejem ou não possam fazer a mistura de NPH com regular ou NPH com os análogos ultrarrápidos, estão disponíveis pré-misturas de insulinas de ação rápida ou ultrarrápida com as de ação intermediária. As associações de insulinas ou de análogos podem ser administradas antes do café da manhã e do jantar, ou antes das três refeições principais.<sup>19</sup> No caso de duas doses, se os níveis de glicose forem elevados depois do almoço, pode-se fazer a complementação com insulina regular ou análogo de ação ultrarrápida antes dessa refeição.

As combinações de doses fixas de insulina nas pré-misturas constituem uma maneira mais simples de fornecer as insulinas basal e prandial, mas não possibilitam que a dosagem de cada componente possa ser ajustada separadamente. Em pacientes

com controle glicêmico estável e necessidades insulínicas diárias razoavelmente constantes, sem necessidade de ajustes frequentes de doses e tipos de insulina, os análogos bifásicos podem ser uma opção de tratamento mais cômoda, sobretudo para pacientes portadores de DM2.

Na identificação dos pacientes com DM2 que mais se beneficiaram da insulina pré-mistura, observamos aqueles com HbA1c > 7%, em uso de agentes orais isoladamente ou de uma dose de insulina, geralmente assintomáticos ou apresentando glicemias (ponta do dedo) pré-café ou pré-jantar > 110 mg/dL. É possível iniciar fornecendo metade da dose total de insulina antes da primeira refeição e a outra metade antes do jantar. A dosagem inicial em pacientes nunca insulinizados costuma ser 10 U por via subcutânea (SC), 2 vezes/dia. Quanto à recomendação de agente(s) oral(is), sugere-se manter pelo menos a metformina 1 a 1,5 g/dia, em doses divididas.

O monitoramento da glicemia antes do café e pré-jantar deverá ser realizado a cada 3 a 4 dias. O ajuste da dose da manhã deverá ser feito com base na glicemia pré-jantar e o ajuste da dose pré-jantar, na glicemia pré-café da manhã.

Caso seja observada hipoglicemia entre o café da manhã e o jantar, deve-se reduzir a primeira dose de insulina em 10 a 20%, dependendo da gravidade da hipoglicemia. Do mesmo modo, se houver hipoglicemia entre o jantar e o café da manhã, indica-se reduzir a dose de insulina pré-jantar em 10 a 20%.

Se a HbA1c persistir acima do alvo desejado, pode-se empregar uma terceira dose da pré-mistura antes do almoço para cobrir essa refeição.

Como no indivíduo não diabético a secreção basal de insulina representa cerca de 50% da secreção total do hormônio, a formulação de Humalog Mix 50 (insulina lispro 50% e os demais 50% uma suspensão de insulina lispro protamina) seria a apresentação ideal da mistura.

O paciente ao qual se indicaria a Mix 50, 3 vezes/dia (antes de cada uma das refeições principais), seria aquele diabético do tipo 2, em uso de uma ou duas doses de insulina (humana ou pré-misturas de análogos, insulina basal ou misturas preparadas imediatamente antes do uso) ou também agentes orais e que necessitam de melhor controle da glicemia. Além disso, são indicações para as três doses de Mix 50: HbA1c acima do alvo desejado e glicemias pré-refeições acima de 110 mg/dL. Finalmente, seria indicada a pré-mistura mesmo quando, com um aumento na dose de insulina corrente, não se conseguisse alcançar o alvo desejável em jejum/pré-refeição ou pelo risco de hipoglicemia.

O emprego da Mix 50 seria também recomendado aos pacientes com apenas duas refeições principais ao dia, podendo ser administrada a Humalog Mix 50, 2 vezes/dia, com adição de uma terceira injeção, se necessário.

Injeção de Mix 50 antes do jantar (no regime de insulina 2 ou 3 vezes/dia) poderá ser substituída por Mix 25 ou Novo Mix 30, caso seja observada hiperglicemia de jejum causada por rebote de hipoglicemia noturna.

Indica-se dividir a dose total diária de insulina em três, injetar 1/3 SC antes de cada refeição e aumentar a dosagem gradualmente, ajustando de acordo com as necessidades. Com certa frequência, se o almoço (ou outra refeição) for a refeição com maior ingestão alimentar, é necessário fornecer 40% da

dose total. Quanto à medicação oral, recomenda-se manter ao menos a metformina, 850 a 1.700 mg/dia em doses divididas. Eventualmente, outros hipoglicemiantes orais também podem ser mantidos.

Caso a dosagem total de insulina seja superior a 100 U/dia, a dose de Mix 50 para ajuste seria o dobro da indicada anteriormente.

Se os alvos glicêmicos não forem alcançados após 3 a 4 meses do regime de três doses de Mix 50, sugere-se passar ao esquema de basal/*bolus* de múltiplas injeções diárias.

Pré-misturas podem, ainda, ser de utilidade para pacientes com dificuldades visuais que tenham problemas com o acerto de doses, bem como para idosos ou indivíduos com dificuldades motoras que possam comprometer sua capacidade de efetuar misturas corretas dos dois tipos de insulina (ultrarrápida ou rápida e intermediária).<sup>20</sup>

A fim de obter combinações NPH/regular diferentes de 70/30, é possível misturá-las na mesma seringa e promover melhores ajustes de dose e controle dos níveis de glicemia pós-prandial. A mistura de análogos de ação ultrarrápida com insulina NPH na mesma seringa não é recomendada, exceto se for imediatamente aplicada, visto que não se trata de uma mistura estável.

Pacientes idosos e/ou de baixa escolaridade podem apresentar dificuldades em conseguir preparar a quantidade exata de cada uma das insulinas prescritas, o que resulta em mau controle glicêmico. Com a disponibilidade de canetas, há a possibilidade de aplicar as insulinas de ação rápida ou ultrarrápida e as sem pico separadamente.

Para o DM2, a dose total de insulina varia em torno de 0,5 a 1,5 U/kg/dia,<sup>12</sup> dependendo do grau de resistência à insulina e particularmente do grau de obesidade, sendo tanto maior quanto mais alto for o índice de massa corporal (IMC), e menor na associação ao esquema de tratamento a fármacos que diminuem a resistência à insulina, como a metformina e as glitazonas. O ajuste das doses de insulina deve ser feito em bases individuais, dependendo dos resultados do automonitoramento da glicemia capilar. Os esquemas de emprego das insulinas basal e prandial, bem como das pré-misturas, e as sugestões da sua distribuição em relação à dose total de insulina diária são variáveis.

Uma observação particularmente útil para o DM2 é que o fornecimento da maior parte da dose de insulina intermediária pela manhã, como estabelecido no passado e ainda utilizado por muitos médicos, poderia induzir risco de hipoglicemia antes do almoço e, com frequência, ao fim da tarde, sendo necessária a ingestão de lanches em torno das 10 h e à tarde, entre 16 e 17 h – o que resulta em maior ingestão calórica e piora do controle do diabetes. Assim, o regime conhecido com 2/3 e 1/3 (2/3 da dose de NPH da manhã e 1/3 da dose de NPH antes de dormir) deve ser evitado. Dessa maneira, evita-se a hiperinsulinização – e conseqüente risco de hipoglicemia – durante a manhã.

Como alternativa, no grupo de pacientes em esquemas mais intensivos de tratamento, para simular a secreção fisiológica de insulina, é possível utilizar múltiplas aplicações diárias ( $\geq 3$  aplicações/dia) de insulina de ação ultrarrápida antes das refeições e de ação intermediária (NPH) ou prolongada (glargina ou detemir) para a suplementação basal, obtendo-se assim melhor controle glicêmico.<sup>21</sup> Nesses casos, a proporção de insulina por período (café da manhã, almoço e jantar) é

semelhante. Do mesmo modo, quando existe hipoglicemia no início da madrugada ou hiperglicemia de manhã, pode-se dobrar a terceira aplicação, mantendo a insulina rápida ou ultrarrápida no jantar e passando a NPH ao deitar, adicionando, então, uma quarta aplicação. Como resultado do aumento do número de injeções, poderá ocorrer diminuição da incidência de hipoglicemias, além de melhora do controle glicêmico, pelo fornecimento de um perfil mais fisiológico de insulina.

Nos casos de DM2 em que já houver exaustão pancreática, o tratamento com insulina pode chegar à insulinização intensiva; ou seja, ao esquema basal/*bolus*, com análogos de ação prolongada (glargina ou detemir) associados a análogos ultrarrápidos usados nas refeições com a contagem de carboidratos.

As insulinas glargina e detemir costumam ser aplicadas uma única vez ao dia, em horários fixos, em qualquer horário, e, caso haja necessidade, pode-se fazer duas aplicações ao dia, com intervalos em torno de 12 h. Nenhuma delas pode ser misturada com outras insulinas.

Uma opção para pacientes que apresentam grande resistência à insulina (> 200 U/d) é a insulina regular U500. Diferentemente da maioria das insulinas, cuja concentração é de 100 U/ml, a insulina regular U500 tem concentração de 500 U/ml. É usada, em geral, 2 a 3 vezes/dia, sem insulina basal, por ter duração prolongada.<sup>6</sup>

Como alternativa para pacientes com DM2 que já apresentem falência pancreática plena, que necessitam de altas doses de insulina e que não responderam ao tratamento com múltiplas doses de insulina, é possível optar-se pela utilização da bomba de insulina subcutânea – algo impensável para pacientes com DM2 até pouco tempo atrás.<sup>22</sup>

Finalmente, existem estudos que mostram que a implementação precoce de um tratamento insulínico intensivo, de curta duração, por infusão contínua subcutânea de insulina ou injeções múltiplas de insulina diária, pode induzir euglicemia sustentada em pacientes com DM2 recém-diagnosticados enquanto estiverem sem qualquer medicação antidiabética. A remissão do diabetes, nesses estudos, persistiu por 1 ano após a suspensão da terapia insulínica em aproximadamente 46% desses pacientes. Sugeriu-se que a melhora na função da célula beta, especialmente a recuperação da primeira fase da secreção de insulina, seria a responsável pela capacidade da terapia insulínica intensiva para induzir a euglicemia sustentada. No entanto, deve-se indicar que, em todas as séries de pacientes que foram estudados, exceto uma, o IMC estava dentro ou pouco acima do intervalo da normalidade (pacientes chineses, sul-coreanos e taiwaneses), o que não é frequente nos países ocidentais, em que a maioria dos pacientes está obesa. Pode-se sugerir, ao menos para os pacientes asiáticos, que estes mostravam um fenótipo diferente da disfunção, com falência predominante da célula beta e muito menos resistência à insulina (C).

Quadro 4 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O DM2 é uma doença progressiva, podendo evoluir para uma redução significativa da secreção de insulina, que exige a introdução da insulinoterapia	<b>A</b>

Quadro 4 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Recomenda-se introduzir precocemente a insulinoterapia quando os níveis de HbA1c forem > 7%, a fim de evitar as complicações crônicas do diabetes	<b>B</b>
O tratamento combinado pela introdução de uma única dose de insulina noturna é considerado estratégia preferencial para o início da terapia insulínica no paciente com DM2 em uso de ADOs	<b>B</b>
O uso de análogos de insulina em regime basal- <i>bolus</i> , a princípio, reproduz melhor a insulinemia fisiológica, exibe maior previsibilidade no controle glicêmico e reduz o risco de hipoglicemias em comparação com o esquema combinado de insulinas NPH + R	<b>B</b>
As combinações de doses fixas nas preparações pré-misturadas de insulina constituem uma maneira mais simples na introdução da insulinoterapia no paciente com DM2, mas não possibilitam o ajuste separado de cada um de seus componentes	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

1. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995; 44(7589820): 1249-58.
2. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to treat-initiating insulin and the 4-T study. *The New England journal of medicine*. [10.1056/NEJMe078196]. 2007; 357(17890233):1759-61.
3. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. [10.2337/dc12-0413]. 2012; 35(6): 1364-79.
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI *et al.* AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocrine Practice*. 2013; 19(2): 327-36.
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial nº 2 de 2015. Algoritmo para o tratamento do diabetes do tipo 2. Atualização de 2015.
6. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(22): 2315-25.
7. Meah F, Juneja R. Insulin tactics in type 2 diabetes. *Medical Clinics of North America*. 2015; 99: 157-186.
8. Nathan D, Buse J, Davidson M *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. [10.2337/dc08-9025]. 2009; 32(1): 193-203.
9. Lasserson D, Glasziou P, Perera R *et al.* Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. [10.1007/s00125-009-1468-7]. 2009; 52(10): 1990-2000.

(continua)

10. Hirsch IB. Insulin analogues. *The New England Journal of Medicine*. [10.1056/NEJMra040832]. 2005; 352 (15647580): 174-83.
11. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J *et al*. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003; 26(14578243): 3080-6.
12. Holleman F, Gale E. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia*. [10.1007/s00125-007-0763-4]. 2007; 50(9): 1783-90.
13. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Insulinoterapia intensiva e terapêutica com bombas de insulina. Atualização Brasileira sobre Diabetes*. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora; 2006.
14. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004; 64 (15516157): 2577-95.
15. Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2005; 65(15669878): 325-40.
16. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A *et al*. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. [10.1002/14651858.CD003287.pub4]. 2006 (16625575): CD003287.
17. Fonarow G. Approach to the management of diabetic patients with heart failure: Role of thiazolidine-diones. *American Heart Journal*. [10.1016/j.ahj.2004.04.033]. 2004; 148(4): 551-8.
18. Kaul S, Bolger A, Herrington D *et al*. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks. *Journal of the American College of Cardiology*. [10.1016/j.jacc.2010.02.014]. 2010; 55(17): 1885-94.
19. Roach P, Trautmann M, Arora V *et al*. Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro mix25 and insulin lispro mix50. *Mix50 Study Group. Clinical Therapeutics*. 1999; 21(10321421): 523-34.
20. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G *et al*. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care*. [10.2337/dc07-1122]. 2008; 31(17934150): 20-5.
21. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A *et al*. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clinical Therapeutics*. [10.1016/j.clinthera.2007.11.016]. 2007; 29(18158076): 2349-64.
22. Leinung MC, Thompson S, Luo M *et al*. Use of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes after failure of multiple daily injections. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. [10.4158/EP12104.OR]. 2013; 19(22982794): 9-13.

# Práticas Seguras para o Preparo e Aplicação de Insulina

## Introdução

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP), organização que tem como objetivo educar profissionais da saúde e consumidores sobre práticas seguras no uso de medicamentos, criou e atualiza periodicamente uma lista dos medicamentos potencialmente perigosos e a insulina está contemplada nessa lista. Segundo a definição do ISMP, os medicamentos potencialmente perigosos são os que apresentam risco aumentado de provocar danos significativos em decorrência de falhas na sua utilização.<sup>1,2</sup>

O Instituto para Práticas Seguras no Uso dos Medicamentos (ISMP) Brasil publicou artigo intitulado “Erros de Medicação – Riscos e Práticas Seguras na Terapia com Insulinas”, em junho de 2012. Nele, agências e organizações internacionais encarregadas da eliminação de erros, identificação de problemas e recomendação de soluções que promovam a segurança dos pacientes revelam que a insulina é uma das medicações mais envolvidas nos erros, nas diversas etapas para utilização.<sup>2</sup>

A agência Pennsylvania Patient Safety Authority apresentou, entre janeiro de 2008 e junho de 2009, 2.685 relatórios de erros de medicação relacionados com a insulina. Destes, 78,7% dos eventos atingiram os pacientes, sendo que cerca de 53% foram com pessoas com idades de 65 anos ou mais. Mais de 52% dos erros relatados envolveram omissões de dose, dose extra e dose errada.<sup>2,3</sup>

Este capítulo está embasado nas recomendações provenientes da publicação *New injection recommendations for patients with diabetes*, de junho de 2010, resultado de The Third Injection Workshop In Athens (TITAN), realizado em 2009, que reuniu *experts* de 27 países para discutir sobre o preparo e aplicação de insulina em pessoas com diabetes. Esse trabalho oferece aos profissionais um guia prático e seguro relacionado com o manejo da terapia com insulina.<sup>4,5</sup>

Além desse importante trabalho, estão contemplados estudos clínicos e outras referências que abordam o tema, incluindo legislação, para que práticas seguras façam parte das estratégias de uma terapia eficaz com insulina, no dia a dia dos profissionais e pessoas que usam insulina.

## Insulinas | Apresentações, perfis de ação e conservação

Embora a insulina esteja em uso há mais de 90 anos, nas últimas três décadas ocorreram os maiores avanços na sua

produção e na forma como ela é utilizada na prática clínica. As diversas preparações de insulina diferem entre si com relação a quatro características: concentração, grau de purificação, origem de espécie e tempo de ação.

A medida da insulina é dada em Unidades Internacionais (UI). No Brasil, dispomos de preparações de insulina na concentração de 100 unidades por mL, chamadas U-100. Significa que em cada 1 mL de solução há 100 unidades de insulina.<sup>5-8</sup>

Para bebês, às vezes, são necessárias concentrações menores, por exemplo, U-10. Nesses casos, recomenda-se consultar o fabricante da insulina para obter informações sobre o diluente.<sup>7</sup>

Quanto ao tempo de ação, as preparações de insulina humana são classificadas como rápida, intermediária e bifásica. Quanto aos análogos de insulina humana, são classificados como análogos de ação ultrarrápida, prolongada e bifásica.

As insulinas estão disponíveis em frascos com 10 mL, refis com 3 mL para canetas recarregáveis e canetas descartáveis com 3 mL de insulina.

As características farmacocinéticas aproximadas, após injeção subcutânea, e as apresentações das insulinas humanas e dos análogos de insulina humana disponíveis no Brasil estão no Quadro 1.<sup>8,9</sup>

As insulinas apresentam boa estabilidade e têm sua ação preservada, desde que devidamente conservadas, conforme recomendações dos fabricantes, como pode ser observado no Quadro 2.<sup>10-12</sup>

Em geladeira doméstica, para que fique entre 2 e 8 graus, a insulina deve ser armazenada nas prateleiras localizadas do meio para baixo e na gaveta de verduras, longe das paredes, em sua embalagem original e acondicionada dentro de recipiente plástico ou de metal com tampa.<sup>10-11</sup>

Quando sob refrigeração, a insulina em uso deverá ser retirada da geladeira entre 15 e 30 min antes da aplicação, para prevenir dor e risco de irritação no local de aplicação.<sup>10,11</sup>

Os fabricantes não recomendam guardar a caneta recarregável em geladeira, para prevenir danos no mecanismo interno e interferência no registro da dose correta.

Quanto ao transporte da insulina, seguir recomendações do fabricante a fim de manter sua integridade. O transporte doméstico poderá ser em embalagem comum. Se utilizada embalagem térmica ou isopor, deve-se tomar precauções para que a insulina não entre em contato direto com gelo ou similar, quando usado. Em deslocamentos, independente da forma e tempo, a insulina sempre deve ser transportada na bagagem de mão.<sup>7,8,11</sup>

**Quadro 1** Características farmacocinéticas aproximadas e apresentações das preparações de análogos e insulinas humanas disponíveis no Brasil.<sup>8,9</sup>

Tipo de insulina	Nome comercial	Apresentação	Início de ação	Pico de ação	Duração do efeito terapêutico
<b>Ação ultrarrápida – análogos</b>					
Lispro	Humalog®	Frasco 10 mL Refil 3 mL Caneta descartável 3 mL	< 15 min	0,5 a 2 h	4 a 5 h
Asparte	Novorapid®	Frasco 10 mL Refil 3 mL Caneta descartável 3 mL	< 15 min	1 a 2 h	4 a 6 h
Glulisina	Apidra®	Frasco 10 mL Refil 3 mL Caneta descartável 3 mL	< 15 min	0,5 a 2 h	3 a 4 h
<b>Ação prolongada – análogos</b>					
Glargina	Lantus®	Frasco 10 mL Refil 3 mL Caneta descartável 3 mL	2 a 4 h	Não apresenta	20 a 24 h
Detemir	Levemir®	Refil 3 mL Caneta descartável 3 mL	3 a 4 h	Não apresenta	14 a 24 h
Degludeca	Tresiba®	Refil 3 mL Caneta descartável 3 mL	2 h	Não apresenta	Superior a 40 h
<b>Ação intermediária + ultrarrápida – análogos bifásicos</b>					
Lispro 25% + NPL 75%	Humalog® Mix 25	Refil 3 mL Caneta descartável 3 mL	< 15 min	1 a 4 h (duplo)	10 a 16 h
Lispro 50% + NPL 50%	Humalog® Mix 50	Refil 3 mL Caneta descartável 3 mL	< 15 min	1 a 4 h (duplo)	10 a 16 h
Asparte 30% + NPA 70%	NovoMix® 30	Refil 3 mL Caneta descartável 3 mL	< 15 min	1 a 4 h (duplo)	Até 24 h
<b>Ação rápida</b>					
Regular	Humulin® R Novolin® R Insunorm® R	Frasco 10 mL Refil 3 mL	0,5 a 1 h	2 a 3 h	5 a 8 h
<b>Ação intermediária</b>					
NPH	Humulin® N Novolin® N Insunorm® N	Frasco 10 mL Refil 3 mL	2 a 4 h	4 a 10 horas	10 a 18 h

Obs.: este quadro apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não uma recomendação específica para nenhuma marca comercial. NPL: *protamina neutra lispro*; NPA: *protamina neutra aspart*; NPH: *protamina neutra Hagedorn*.

**Quadro 2** Conservação da insulina.

<b>Insulina lacrada</b> Frasco, refil e caneta descartável	Sob refrigeração, entre 2°C e 8°C	Entre 2 e 3 anos, de acordo com o fabricante, a partir da data de fabricação
<b>Insulina em uso</b> Frasco e caneta descartável	Sob refrigeração, entre 2°C e 8°C ou até 30°C, em temperatura ambiente	Entre 4 e 8 semanas, de acordo com o fabricante, a partir da data de início do uso
<b>Insulina em uso</b> Caneta recarregável	Até 30°C, em temperatura ambiente	Entre 4 e 8 semanas, de acordo com o fabricante, a partir da data de início do uso

Fonte: <http://www.bulario.net>.

## Via de aplicação e velocidade de absorção das insulinas

A via utilizada para a aplicação diária de insulina é a subcutânea. A extensa rede de capilares possibilita a absorção gradativa da insulina e garante o perfil farmacocinético descrito pelo fabricante.<sup>7,11,12</sup>

A via intramuscular (IM) é uma opção usada, às vezes, em pronto-socorro, e a via intravenosa (IV), em unidade de terapia intensiva (UTI), onde o paciente permanece monitorado. A insulina de ação rápida é a única opção para ser utilizada nas aplicações IM e IV.<sup>5,9</sup>

A velocidade de absorção das insulinas humanas é discretamente maior no abdome, seguida de braços, coxas e nádegas.<sup>6-9</sup> Com análogos de insulina humana, a absorção é semelhante em todas as regiões de aplicação.<sup>5,8,11,12</sup>

Quando aplicada, erroneamente, por via intradérmica, a absorção é lenta e por via intramuscular é acelerada, com consequente hiperglicemia e hipoglicemia, conforme estudos e a prática clínica têm demonstrado.<sup>5,6,9,11</sup>

Exercício físico, temperatura ambiente elevada, febre, banho quente, compressa quente e massagem aumentam a velocidade de absorção da insulina, e podem causar hipoglicemia. Compressa fria, banho frio e desidratação diminuem a velocidade de absorção e podem causar hiperglicemia.<sup>6,11</sup>

## Dispositivos para aplicação da insulina

### Seringas

Apesar dos avanços tecnológicos referentes à aplicação de insulina, o dispositivo mais utilizado no Brasil é a seringa. Esse fato se deve ao baixo custo e, sobretudo, à facilidade na aquisição deste insumo: desde que foi instituída a Lei Federal nº 11.347, em 2006, todas as pessoas com diabetes, residentes no Brasil, cadastradas no Sistema Único de Saúde (SUS), têm o direito de receber, gratuitamente, seringa entre outros insumos e medicamentos necessários ao tratamento.<sup>13</sup>

As seringas de insulina têm escala graduada em unidades adequadas à concentração da insulina U-100, disponível no Brasil. Por isso, também são identificadas como U-100.<sup>10,11</sup>

Seringas com agulha fixa são as melhores opções, têm apresentações com capacidades para 100, 50 e 30 unidades, opções de escala de graduação que registram doses pares e ímpares, não têm espaço residual, permitindo associar dois tipos de insulinas, quando prescrito.<sup>5,11,14-16</sup>

Considerando que a dose de insulina deve atender à necessidade do paciente, são comuns prescrições com doses ímpares de insulina e, nesses casos, as melhores opções são seringas de 50 e 30 unidades.

Não existe justificativa médica para o uso da seringa com agulha removível nas injeções de insulina. A seringa com agulha removível tem capacidade para 100 U, geralmente graduada de 2 em 2 unidades, impossibilitando o registro de doses ímpares, tem espaço residual, com desperdício de 5 unidades de insulina, em média, por aplicação, além de impossibilitar associação de dois tipos de insulina, quando prescrito.<sup>5,10,11</sup>

### Canetas

A caneta de aplicação de insulina tem se tornado uma opção popular nos últimos anos. Entre as suas vantagens em relação à seringa, estão: a apresentação, a praticidade no manuseio e transporte, opção de agulhas mais curtas e finas. Essas vantagens proporcionam maior aceitação social e melhor adesão ao tratamento, melhorando, conseqüentemente, o controle glicêmico.

No mercado brasileiro estão disponíveis canetas recarregáveis e descartáveis. Além desse aspecto, as canetas podem se diferenciar pela marca, escala de graduação e dosagem máxima por aplicação.

As canetas apresentam cores e ou identificações diferenciadas, para prevenir o risco de troca no tipo de insulina no momento da aplicação.

As canetas recarregáveis só podem ser utilizadas com as insulinas do mesmo fabricante.<sup>7,8,11</sup>

Assim como as canetas de aplicação de insulina, existem no mercado as canetas descartáveis preenchidas com análogos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) – exenatida, liraglutida e a lixisenatida – prescritas para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), até o momento. A técnica de aplicação desses medicamentos segue, em geral, as mesmas orientações de aplicação de insulina com caneta.

### Agulhas

O uso de agulha com comprimento adequado e a realização da técnica correta de aplicação são fatores fundamentais para garantir a injeção de insulina no subcutâneo sem perdas e com desconforto mínimo.<sup>5</sup>

Atualmente, é indicado o uso de agulhas mais curtas, como melhor opção para todas as pessoas.<sup>5,12,17-19</sup>

As recomendações atuais para a escolha da agulha baseiam-se em alguns estudos citados a seguir.

O estudo *Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations* mostrou que a espessura da pele em adultos é quase constante, com média entre 1,9 e 2,4 mm, e raramente ultrapassa 3 mm entre os diferentes locais de aplicação, independentemente da idade, etnia, índice de massa corporal (IMC) e sexo. Diferente do tecido subcutâneo, que pode variar, amplamente, na mesma pessoa, nas diferentes regiões recomendadas para aplicação de insulina. O estudo conclui que é apropriado o uso de agulhas mais curtas (4, 5, 6 e 8 mm de comprimento) para todos os adultos.<sup>17</sup>

No estudo *Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 Mm × 32G insulin pen needle in adults with diabetes*, no qual os pacientes utilizaram agulhas com 4 mm, 5 mm e 8 mm de comprimento, a agulha com 4 mm demonstrou ser segura, bem tolerada e não aumentou o vazamento de insulina na pele, tem sido classificada como a mais fácil de usar e preferida pela maioria dos participantes.<sup>18</sup>

Os resultados do estudo *Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection*, realizado em crianças e adolescentes com idades entre 2 e 17 anos, demonstraram que a espessura da pele variou de 1,58 mm no braço da criança mais nova até 2,29 mm nas nádegas dos adolescentes. O estudo conclui que crianças e adolescentes devem usar agulhas mais curtas e, em crianças menores de 6 anos, a prega subcutânea deve ser realizada sempre.<sup>19</sup>

Considerando os resultados dos recentes estudos, seguem, no Quadro 3, recomendações quanto ao uso apropriado das agulhas, para aplicação subcutânea da insulina.<sup>5,17-19</sup>

## Aspectos importantes para o manejo seguro no preparo e aplicação da insulina

### Regiões recomendadas para a aplicação

As regiões recomendadas para a aplicação da insulina são as que ficam afastadas das articulações e proeminências ósseas, têm menor vascularização e inervação, e são de fácil acesso para a autoaplicação.<sup>5,8,11,14,16</sup> São elas:



Quadro 3 Recomendações para uso das agulhas.

Agulhas	Indicação	Prega subcutânea	Ângulo de inserção da agulha	Importante
4 mm	Todas as pessoas	Dispensável, exceto para crianças menores de 6 anos	90°	Recomenda-se realizar prega subcutânea em pessoas com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação
5 mm	Todas as pessoas	Dispensável, exceto para crianças menores de 6 anos	90°	Recomenda-se realizar prega subcutânea em pessoas com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação
6 mm	Todas as pessoas	Indispensável	90° para adultos 45° para crianças e adolescentes	Recomenda-se realizar ângulo de 45° em adultos com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação, para prevenir risco de aplicação IM
8 mm	Risco de aplicação IM em crianças e adolescentes	Indispensável	90° ou 45° adultos 45° crianças e adolescentes	Recomenda-se realizar ângulo de 45° em adultos com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação, devido ao risco de aplicação IM
12, 12,7 e 13 mm	Risco de aplicação IM em todas as pessoas	Indispensável	45°	Alto risco de aplicação IM para todas as pessoas

IM: intramuscular.

- Braços: face posterior, três a quatro dedos\* abaixo da axila e acima do cotovelo
- Nádegas: quadrante superior lateral externo
- Coxas: face anterior e lateral externa superior, quatro dedos\* abaixo da virilha e acima do joelho
- Abdome: regiões laterais direita e esquerda, distante três a quatro dedos\* da cicatriz umbilical.

O local da injeção deve ser inspecionado antes de cada aplicação e deve estar livre de sinais de inflamação e infecção, edema e lipodistrofia.<sup>5,11,14-16</sup>

## Rodízio

O rodízio nos pontos de aplicação é fator decisivo para o tratamento seguro e eficaz com insulina. Previne lipodistrofias e descontrole glicêmico.

Para o planejamento eficaz do rodízio, é necessário considerar o número de aplicações por dia, horários e atividades do dia a dia, além dos fatores que interferem na velocidade de absorção da insulina. Descrevemos, a seguir, algumas sugestões para a organização do rodízio.<sup>6,11,15</sup>

Dividir cada região recomendada para aplicação em pequenos quadrantes. As aplicações, nesses quadrantes, devem ser espaçadas em pelo menos 1 cm entre eles, e seguir em sentido horário a cada aplicação.<sup>2,7</sup>

Para uma ou duas aplicações ao dia, uma única região poderá ser usada, alternando-se os quadrantes de aplicação. Para múltiplas aplicações, recomenda-se fixar uma região para cada horário, alternar entre os quadrantes da mesma região, usar os lados direito e esquerdo dos locais indicados para aplicação.<sup>6,11,15</sup>

A Associação Americana de Diabetes (ADA), recomenda esgotar as possibilidades de quadrantes da mesma região e só então mudar para outra.<sup>7</sup> Entretanto, para múltiplas aplicações diárias, essa recomendação não é facilmente aplicada, considerando os cuidados quanto ao planejamento do rodízio

\*Considerar os dedos da pessoa que receberá a injeção de insulina.

É recomendado evitar o mesmo ponto de aplicação durante 14 dias, tempo necessário para cicatrizar e prevenir a lipodistrofias.<sup>5,14,16,20</sup>

O profissional de saúde deve verificar o esquema de rodízio em cada visita e rever o planejamento quando necessário.

## Prega subcutânea

A prega subcutânea deve ser feita, preferencialmente, com os dedos polegar e indicador, para evidenciar o subcutâneo, favorecendo a aplicação de insulina no mesmo.

Quando todos os dedos são utilizados, o músculo também é evidenciado, aumentando o risco de injeção IM.<sup>5,12,14,20</sup>

A prega subcutânea deve ser mantida durante a injeção de insulina, pois diminui o risco de injeção IM e reduz a hemoglobina glicada (HbA1c) (A).<sup>5,6,12,20</sup>

A prega subcutânea é dispensável, quando utilizadas agulhas com 4 mm e 5 mm de comprimento, em pessoas a partir dos 6 anos de idade. Recomenda-se a prega subcutânea quando a região escolhida para a aplicação for escassa de tecido subcutâneo, independentemente do comprimento da agulha usada.<sup>5,12,14,19-20</sup>

## Ângulo de aplicação

O ângulo inserção da agulha de 90° ou 45°, no momento da aplicação da insulina, tem como objetivo evitar injeção IM. Para definir o ângulo, é necessário considerar a faixa etária, o comprimento da agulha que será usada e a espessura do tecido subcutâneo na região que será feita a aplicação.

Recomenda-se ângulo de 90°, para agulhas com 4 mm ou 5 mm de comprimento. Para as agulhas com 6 mm ou 8 mm de comprimento, o ângulo poderá variar entre 90° e 45°. Agulhas com comprimento acima de 8 mm, o ângulo de aplicação indicado é de 45°.<sup>5,14-16,19</sup>

Para a gestante que realizava aplicações no abdome e que continua após engravidar, recomenda-se sempre utilizar prega subcutânea e avaliação cuidadosa para definir o ângulo de

aplicação. A partir do último trimestre de gravidez, não deve ser realizada aplicação na região abdominal. Esses cuidados evitarão riscos de lesão uterina, desconforto, saída de insulina e descontrole glicêmico.<sup>5,7</sup>

## Riscos do reúso de seringas e agulhas e impacto no controle glicêmico

Existem recomendações e legislações nacionais que definem as seringas e agulhas descartáveis como produtos de uso único. Portanto, o reúso não deve ser recomendado pelos profissionais de saúde.<sup>21,22</sup>

A Anvisa, por meio da Resolução RE nº 2.605, de 11/08/2006, estabeleceu a lista de produtos médicos enquadrados como de uso único e proibidos de serem reprocessados. Entre os produtos relacionados estão as agulhas com componentes plásticos e as seringas plásticas, como as utilizadas para aplicar insulina.<sup>21</sup>

A Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 156, de 11/08/2006, que dispõe sobre registro, rotulagem e reprocessamento de produtos médicos, indica que, nas embalagens das agulhas e seringas, tenha impresso a recomendação de uso único. Portanto, as características de fabricação e esterilidade dos produtos descartáveis são garantidas pelos fabricantes apenas no primeiro uso.<sup>23</sup> Ainda, segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) a NBR ISO 8537, de 8/2006, determina o uso de um símbolo “uso único” impresso no corpo da seringa de insulina.<sup>24</sup>

As principais alterações decorrentes do reaproveitamento das agulhas são: a perda da lubrificação; a perda da afiação e alterações no bisel da cânula; riscos de quebra da agulha e bloqueio do fluxo devido à cristalização da insulina.<sup>11,12,20</sup>

Na seringa, com o reúso, a escala de graduação desaparece, ampliando, significativamente, os erros no registro da dose de insulina. Somado à baixa acuidade visual, presente na maioria das pessoas com DM2, o risco de erros no registro da dose é potencialmente elevado.<sup>11</sup>

As alterações decorrentes do reúso de seringas e agulhas predis põem a pessoa ao desconforto e à dor durante a aplicação, além de erro no registro da dose, imprecisão na dose injetada, desperdício de insulina, lipo-hipertrofia e consequente alteração no controle glicêmico.<sup>11,15,16,20</sup>

Devido ao reúso, não é possível garantir a esterilidade das seringas e agulhas, aumentando os riscos de infecção. Estudo publicado pela ADA, em 2004, demonstrou que as condições da pele da pessoa podem favorecer o aparecimento de infecção, sobretudo se apresentar higiene pessoal deficiente, doença aguda simultânea ou imunidade diminuída.<sup>7</sup>

O fornecimento irregular e/ou insuficiente de medicações e materiais para aplicar insulina, para as pessoas cadastradas no SUS, leva as famílias a adotarem estratégias variadas, entre elas a prática de reutilização de seringas, na tentativa de minimizar os custos com o tratamento.

Apesar das Resoluções da Anvisa, no caderno 36, da Atenção Básica do Ministério da Saúde, o reúso é recomendado, considerando que, se alguns critérios forem obedecidos, nem todos os pacientes apresentarão lesões na pele e/ou no tecido subcutâneo, assim como infecções relacionadas com esta prática.<sup>25</sup>

Entretanto, não há embasamento suficiente para assegurar que não haverá danos ao tratamento, causados por complicações relacionadas com o reúso de seringas e agulhas. Há carência, na literatura, de estudos prospectivos de avaliação dos riscos, envolvendo um grande número de pacientes e com avaliação do controle glicêmico.<sup>22,26</sup>

O tratamento poderá ficar mais oneroso para o governo, convênio e cidadão, considerando os custos com o desperdício de insulinas e análogos de insulina e, principalmente, com o tratamento das complicações agudas e crônicas que poderão surgir em consequência do reúso de seringas e agulhas.

O estudo russo sobre reúso, *The risks of repeated use of insulin pen needles in patients with diabetes mellitus*, inspirado na realidade daquele país, demonstrou que o reúso de agulhas produz mais dor e que após apenas uma utilização da agulha é possível detectar microrganismos na agulha, com consequente injeção destes na próxima aplicação, caso a agulha seja reutilizada. As reações inflamatórias nos locais de injeção foram observadas somente nos pacientes que reutilizaram as agulhas. Os autores concluíram que a reutilização de agulhas para canetas não é uma prática recomendada.<sup>27</sup>

Investimentos para implantar e o aprimorar Programas de Educação em Diabetes proporcionarão aos profissionais conhecimento, subsídios e suporte educacional necessários para capacitar os clientes quanto aos riscos de se reutilizarem seringas e agulhas e os impactos que podem ocorrer no controle glicêmico, possibilitando que eles façam a melhor escolha, considerando os seus recursos socioeconômicos e direitos à saúde.

## Lipodistrofia

Atualmente, o tipo mais comum de lipodistrofia é a lipo-hipertrofia, porém a lipoatrofia tem sido identificada em alguns casos. Estudos revelaram que os principais fatores de risco para o desenvolvimento da lipo-hipertrofia são: duração do tempo de uso da insulina, frequência do rodízio nos pontos de aplicação e frequência com que a agulha é reutilizada na autoaplicação.<sup>5,28,29</sup>

Na região com lipo-hipertrofia, a sensibilidade à dor pode diminuir significativamente, o que leva a pessoa a insistir no reúso das agulhas e realizar repetidas aplicações na mesma região. Contudo, o perfil de absorção da insulina torna-se irregular e pode levar à hiperglicemia.<sup>6,12,28</sup>

O recente estudo *Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes*,<sup>29</sup> que teve como objetivo avaliar a frequência de lipo-hipertrofia e a sua relação com o rodízio, reutilização de agulhas, variabilidade glicêmica, hipoglicemia e padrão do uso de insulina, mostrou que existe correlação significativa entre a presença de lipo-hipertrofia com a não realização ou realização incorreta do rodízio e o reúso de agulhas. Dos 430 pacientes que participaram do estudo, 64,4% apresentaram lipo-hipertrofia. A lipo-hipertrofia relacionada com a reutilização de agulhas teve risco significativamente aumentado quando as agulhas foram usadas acima de 5 vezes.<sup>29</sup>

A detecção de lipo-hipertrofia exige palpação dos locais de aplicação, uma vez que no início algumas lesões podem ser sentidas durante a palpação, mas não são vistas.

Recomenda-se não aplicar insulina em área com lipodistrofia até o tecido alterado voltar ao normal, o que poderá levar de meses a anos, dependendo de cada caso. Trocar aplicação de local com lipodistrofia para tecido normal, às vezes, requer alteração da dose de insulina aplicada. A alteração na dose varia de uma pessoa para outra, devendo ser orientada por medidas frequentes de glicemia e acompanhamento médico.<sup>5,28</sup>

Para prevenir lipodistrofias, o profissional da saúde deve examinar os locais de aplicação a cada consulta. Intensificar os cuidados se identificado a presença de lipo-hipertrofia ou lipoatrofia, que apesar de rara pode aparecer, mesmo com insulinas humanas e análogos. Além disso, devem capacitar o usuário de insulina, familiares e cuidadores a palpar a região que será usada antes de cada aplicação. Recomenda-se mais atenção no planejamento e realização correta do rodízio e não reúso de agulhas.<sup>5,20,27-29</sup>

## Associação de dois tipos de insulina na mesma seringa

Nem sempre as preparações de insulinas bifásicas são adequadas às necessidades das pessoas. Dessa maneira, é comum, na prática clínica, a prescrição de associação de dois tipos de insulina. Quando prescrito, esse procedimento diminui o número de injeções, porém requer habilidade, conhecimento da técnica e atenção especial.

A seringa com agulha fixa é a única opção para realizar esse procedimento com precisão.<sup>5,10,11</sup>

As insulinas que podem ser associadas na mesma seringa são:

- Insulina intermediária com insulina rápida, para uso imediato ou posterior, devidamente acondicionada e conservada
- Insulina intermediária com análogo de insulina ultrarrápida, para uso imediatamente após o preparo.

Nenhuma outra insulina, medicamento ou diluente deve ser associado às insulinas na mesma seringa.

## Técnica de preparo e aplicação de insulina com seringa e caneta

### Preparo de um tipo de insulina na seringa<sup>11,14-16</sup>

- Lavar e secar as mãos
- Reunir a insulina prescrita, a seringa, algodão e álcool 70%
- Movimentar 20 vezes, lentamente, o frasco de insulina, se suspensão. Justificativa: para homogeneizar corretamente as suspensões de insulinas, 20 movimentos suaves devem ser realizados. Os movimentos suaves previnem o aparecimento de bolhas de ar.<sup>5,30</sup>
- Proceder à desinfecção da borracha do frasco de insulina com álcool 70%
- Manter o protetor da agulha e puxar o êmbolo até a graduação correspondente à dose de insulina prescrita
- Retirar o protetor da agulha e injetar o ar dentro do frasco de insulina. Justificativa: evitar a formação de vácuo dentro do frasco, facilitar a aspiração da dose correta e o total aproveitamento da insulina.<sup>5,7</sup>
- Posicionar o frasco de cabeça para baixo, sem retirar a agulha, e aspirar a insulina até a dose prescrita

- Eliminar bolhas de ar, se existentes, realizando movimentos com as pontas dos dedos até que as bolhas atinjam o bico da seringa para serem eliminadas. Justificativa: se não removidas, as bolhas dificultam a aspiração, ocupam espaço da insulina e causam erro na dose.<sup>5,7</sup>
- Virar o frasco para a posição inicial e remover a agulha, protegendo-a até o momento da aplicação.

## Preparo associando dois tipos de insulina na mesma seringa<sup>11,14-16</sup>

Neste, utilizaremos a associação das insulinas NPH e R:

- Lavar e secar as mãos
- Reunir as insulinas prescritas, a seringa, o algodão e álcool 70%
- Movimentar 20 vezes, suavemente, o frasco de insulina suspensão. Justificativa: para homogeneizar corretamente as suspensões de insulinas, 20 movimentos suaves devem ser realizados. Os movimentos suaves previnem o aparecimento de bolhas de ar.<sup>5,30</sup>
- Proceder à desinfecção das borrachas dos frascos de insulinas com álcool 70%
- Aspirar ar até a graduação correspondente à dose de insulina NPH prescrita
- Injetar o ar no frasco de insulina NPH e retirar a agulha do frasco sem aspirar a insulina NPH, reservar. Justificativa: evitar a formação de vácuo no frasco e prevenir aspiração da insulina R, que estará seringa, para o interior do frasco de NPH.<sup>5,7</sup>
- Aspirar ar até a graduação correspondente à dose de insulina R
- Injetar o ar no frasco de insulina R, virar o frasco e aspirar a insulina R correspondente à dose prescrita. Justificativa: evitar a formação de vácuo dentro do frasco, facilitar a aspiração da dose correta e o total aproveitamento da insulina.<sup>5,7</sup>
- Eliminar bolhas, se houver. Justificativa: se não removidas, as bolhas dificultam a aspiração, ocupam espaço da insulina e causam erro na dose.<sup>5,7</sup>
- Retornar o frasco de insulina R à posição inicial e retirar a agulha
- Posicionar de cabeça para baixo o frasco de insulina NPH, introduzir a agulha da seringa que já está com a insulina R, e aspirar a dose correspondente à insulina NPH. O total de insulina na seringa deve corresponder à soma das doses das duas insulinas
- Retornar o frasco para a posição inicial e remover a agulha, protegendo-a até o momento da aplicação.

**Atenção:** se após aspirar as duas insulinas houver bolhas de ar ou a dose aspirada for maior que a soma das doses prescritas, descartar a seringa com a insulina e reiniciar o procedimento com uma nova seringa.

## Técnica de aplicação com seringa<sup>11,14-16</sup>

- Realizar antisepsia com álcool 70% no local escolhido para aplicação. Esperar secar
- Realizar a prega subcutânea
- Introduzir a agulha com movimento único, rápido, firme e leve
- Injetar insulina continuamente. Não é necessário aspirar antes de injetar a insulina. Justificativa: o estudo *Aspiration*

of the subcutaneous insulin injection concluiu que aspirar antes de injetar a insulina não é um indicador confiável de localização correta da agulha. Não existem evidências de que a aspiração com ou sem retorno de sangue elimina a possibilidade de injeção IM<sup>31</sup>

- Manter a agulha no subcutâneo por, no mínimo, cinco segundos. Justificativa: garantir que toda a dose seja injetada e impedir a saída da insulina<sup>5-7,12</sup>
- Remover a agulha com movimento único e soltar a prega subcutânea
- Realizar suave pressão local por alguns segundos, caso ocorra sangramento. Não massagear. Justificativa: a massagem acelera a absorção de insulina<sup>5,6</sup>
- Descartar o material em coletor apropriado.<sup>5,24,32</sup>

## Técnica de preparo e aplicação de insulina com caneta

Cada caneta tem peculiaridades quanto ao manuseio, à troca do refil, ao registro da dose e à conservação. Recomenda-se a leitura do manual de instruções do fabricante para o uso correto da caneta.

A aplicação com caneta somente deverá ser feita por profissional de saúde quando a agulha para caneta possuir dispositivo de segurança.<sup>33</sup>

A seguir, alguns passos que são comuns ao uso de todas as canetas:

- Lavar e secar as mãos
- Reunir o material necessário: caneta e insulina, agulha, algodão e álcool 70%
- Realizar 20 movimentos suaves com a caneta, se insulina suspensão. Justificativa: para homogeneizar corretamente as suspensões de insulinas, devem ser realizados 20 movimentos suaves. Os movimentos suaves previnem o aparecimento de bolhas de ar<sup>5,30</sup>
- Realizar desinfecção com álcool 70% no local em que será acoplada a agulha e esperar secar
- Colocar uma agulha nova na caneta ou extremidade do refil
- Comprovar fluxo de insulina, conforme orientação do fabricante
- Selecionar a dose de insulina
- Realizar antisepsia com álcool 70% no local escolhido para a aplicação e esperar secar
- Realizar prega subcutânea, se indicado. Ver recomendações para o uso da prega subcutânea
- Introduzir a agulha no subcutâneo
- Pressionar o botão injetor da caneta para injetar a insulina
- Aguardar, no mínimo, 10 segundos para retirar a agulha. Justificativa: garantir que toda a dose seja injetada e impedir a saída da insulina<sup>5-7,12</sup>
- Retirar a agulha e soltar a prega subcutânea
- Remover a agulha da caneta. Usar o protetor externo. Justificativa: a manutenção da agulha na caneta provoca a entrada de ar no reservatório de insulina, prejudicando a injeção correta da dose de insulina nas próximas aplicações<sup>2</sup>
- Descartar a agulha em coletor apropriado<sup>5,24,32</sup>
- Recolocar a tampa da caneta.

## Descarte e precauções com resíduos gerados nos serviços de saúde e domicílio

### Descarte nos serviços de saúde

O uso de injetáveis e o monitoramento da glicemia para o tratamento do diabetes constitui importante fonte geradora de resíduos perfurocortantes, biológicos e químicos nos serviços de saúde e, especialmente, em domicílios de pessoas com diabetes.

No Brasil, para os serviços de saúde existem diretrizes técnicas e legais para o manejo seguro de todos os resíduos, desde sua produção até o destino final. Para o descarte domiciliar, até o momento da redação deste capítulo, junho de 2015, não existem recomendações técnicas nem legais para o manejo dos resíduos decorrentes do tratamento do diabetes.

As principais recomendações técnicas e legais para os serviços de saúde estão descritas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) no 306 da Anvisa;<sup>34</sup> Resolução nº 358 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama);<sup>35</sup> Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT);<sup>32</sup> Norma Regulamentadora 32 (NR32)<sup>33</sup> e Lei 12.305, que institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos.<sup>36</sup>

De acordo com a RDC 306, os perfurocortantes são constituídos por objetos e instrumentos contendo cantos, bordas, pontos ou protuberâncias rígidas e agudas capazes de cortar ou perfurar.<sup>34</sup> Esses perfurocortantes devem ser descartados no local de sua geração, imediatamente após o uso, em coletor específico para perfurocortantes.

Os coletores para perfurocortantes são os recipientes rígidos, resistentes a punctura, ruptura e vazamento, com tampa e devidamente identificados com o símbolo internacional de risco biológico, acrescido da inscrição “PERFUROCORTANTE”, indicando o risco que apresenta o resíduo, segundo normas da ABNT.<sup>32,34</sup>

O coletor de perfurocortantes deve ser trocado por um novo, quando o preenchimento atingir 2/3 de sua capacidade total. É expressamente proibido reaproveitar coletores.<sup>34</sup>

A seringa deve ser desprezada imediatamente após o uso, sendo proibido reencapar a agulha ou proceder à sua retirada manual quando for seringa com agulha removível.<sup>33,34</sup>

Os resíduos de medicamentos são classificados como resíduo químico, necessitando de manejo diferenciado, bem como tratamento adequado. O coletor de medicamentos é identificado por meio do símbolo de risco associado, de acordo com a ABNT, com discriminação de substância química e frases de risco.<sup>32,34,35</sup>

### Descarte domiciliar

Para os resíduos gerados nos domicílios, as recomendações para o descarte têm como base as diretrizes existentes para os serviços de saúde. É responsabilidade do profissional de saúde educar as pessoas quanto ao manejo dos resíduos gerados com o tratamento do diabetes, visando minimizar acidentes e riscos à saúde.

O descarte incorreto pode expor um número grande de pessoas à contaminação com agentes biológicos envolvendo perfurocortantes. Além do ferimento, a grande preocupação

em um acidente dessa natureza é a possibilidade de infecção com um patógeno de transmissão sanguínea, especialmente os vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV).<sup>27</sup>

Todos os perfurocortantes e contaminantes, como materiais com sangue resultantes da aplicação de insulina, realização de testes de glicemia, assim como os insumos usados na bomba de infusão de insulina (cateter, cânula e agulha guia) gerados no domicílio, devem ser descartados em coletores específicos para perfurocortantes, como os utilizados nos serviços de saúde.

Na ausência do coletor próprio para perfurocortantes, o profissional deverá investir para que todos tenham acesso, e enquanto aguardam, orientar o uso de recipiente com características semelhantes: material inquebrável, paredes rígidas, resistentes à perfuração, boca larga e tampa. A garrafa PET não é o recipiente mais recomendado para o descarte, pois não atende às principais características estabelecidas para coletor de perfurocortantes.

Os frascos de insulina, as canetas descartáveis (insulinas, GLP-1) e os reservatórios de insulina das bombas de infusão de insulina devem ser descartados no mesmo coletor utilizado para os perfurocortantes.

No domicílio, o recipiente com perfurocortantes deve ser mantido em local de fácil acesso, porém seguro. Jamais tentar resgatar algo dentro do coletor. Esses cuidados previnem acidentes com adultos, crianças e animais de estimação.

As Unidades Básicas de Saúde são os serviços indicados para receberem os recipientes preenchidos com perfurocortantes e medicamentos. Importante buscar informações, nas unidades de saúde, quanto à rotina para retirada de coletores e a devolução, com segurança, dos mesmos após preenchidos.

As pilhas e baterias dos monitores de glicemia e bomba de infusão de insulina devem ser descartadas em coletores específicos, disponibilizados em alguns serviços de saúde, incluindo farmácias e em alguns mercados de grandes redes.<sup>34,35</sup>

Todas as recomendações para o manejo adequado dos resíduos gerados no domicílio, decorrentes do tratamento do diabetes, devem ter como objetivo proporcionar encaminhamento seguro e eficiente, visando à proteção das pessoas, dos animais, à preservação da saúde pública, dos recursos naturais e do meio ambiente.

## Sistema de bomba de infusão de insulina

A terapia insulínica que utiliza a bomba de infusão de insulina ocorre por meio de um aparelho denominado bomba de infusão de insulina. São aparelhos eletrônicos que infundem continuamente microdoses de insulina ultrarrápida, por meio de uma pré-programação individualizada simulando a dose diária de insulina basal e, quando acionada pelo usuário, também injetará insulina em *bolus*, nos momentos de alimentação ou eventuais correções de hiperglicemia.<sup>37-39</sup>

Para o funcionamento do sistema, as bombas possuem reservatório de insulina, conjunto de infusão (cateter e cânula) e bateria.

No Brasil, até junho de 2015, são comercializadas as bombas de insulina Medtronic® e Accu-Chek®.

## Tipos de conjunto de infusão

O conjunto de infusão contém: uma cânula flexível e cateter, ambos de material plástico flexível e uma agulha-guia de

metal. Tanto a cânula como o cateter são comercializados de diversos tamanhos para melhor adequação do usuário.

De acordo com o fabricante, os conjuntos de infusão apresentam diferentes comprimentos de cânula: 6, 8, 9,10, 13 e 17 mm.<sup>40,41</sup>

## Escolha do conjunto de infusão

No Congresso AADE, maio de 2011, um grupo de especialistas concluiu que na escolha do conjunto de infusão deve-se levar em conta mecânica de inserção, qualidade do adesivo da cânula, atividades do usuário e preferências pessoais.<sup>38</sup>

Na prática, observa-se que o uso da cânula com 6 mm necessita de uma rigorosa observação do perfil glicêmico, uma vez que, por ser flexível, está associada à mobilidade do usuário, com uma tendência maior a deslocar-se do subcutâneo, provocando hiperglicemias importantes.

## Tipos de reservatório de insulina

Os reservatórios são confeccionados de material plástico, com volume de 3 mL e de 3,15 mL, de acordo com o fabricante.

## Via e ângulo de aplicação

A via de aplicação da cânula, que possibilitará a entrada da microdose de insulina, é subcutânea. O ângulo de inserção da cânula será de 90° ou 45°, dependendo do comprimento da cânula.

Para os comprimentos de cânulas com 6 mm, 9 mm, 8 mm e 10 mm, o ângulo é de 90°.

Para os comprimentos de cânulas com 13 mm e 17 mm, o ângulo é de 45°.

A maioria dos conjuntos de infusão tem um aplicador próprio que proporciona a inserção no ângulo correto.<sup>38</sup>

## Regiões recomendadas para aplicação e preparo da pele

As regiões recomendadas para inserção da cânula são as mesmas recomendadas para outros sistemas de aplicação, seguindo os mesmos critérios de avaliação.

Para a preparação da pele, os cuidados relativos a antisepsia são os mesmos quando comparados a outro dispositivo de aplicação.

O uso de antiperspirante poderá ser utilizado para melhorar a fixação do adesivo.<sup>38</sup>

## Frequência da troca do conjunto de infusão, rodízio e descarte

O conjunto de infusão assim como o reservatório de insulina deverão ser trocados a cada 3 dias, isto para manter a boa integridade da pele, assim como melhor absorção da insulina.<sup>38</sup>

Na prática o usuário deverá ser orientado quanto ao volume de insulina a ser aspirado no reservatório de forma a evitar desperdício no dia da troca.

O rodízio do local de inserção da cânula é fundamental para evitar lipodistrofias e contribuir na manutenção do perfil glicêmico. Deve obedecer às mesmas recomendações da prática de aplicação de insulina com seringas e canetas.

Os insumos descartáveis usados na bomba de insulina (cânula flexível, cateter, agulha-guia de metal e reservatório de insulina) devem ser descartados no coletor próprio para perfurocortantes e contaminantes.

O gerenciamento da técnica de inserção da cânula, assim como o correto manuseio do conjunto de infusão e reservatório contribuem para o sucesso da terapia em bomba de infusão de insulina.

## Segurança do profissional

Os profissionais da saúde estão sujeitos a inúmeros riscos, entre eles, o de acidente com material perfurocortante, que expõe os trabalhadores a microrganismos patogênicos, resultando em impactos emocionais, psicológicos, físicos e financeiros importantes.<sup>42</sup>

No Brasil, a Norma Regulamentadora 32 (NR 32), de novembro de 2005, do Ministério do Trabalho e Emprego (MTE), estabelece medidas de proteção à segurança e à saúde dos trabalhadores dos serviços de saúde, bem como daqueles que exercem atividades de promoção e assistência à saúde geral. O item 32.2.4.16 do Anexo III da NR 32 determina que o empregador deve elaborar e implementar o Plano de Prevenção de Riscos de Acidentes com Materiais Perfurocortantes (PPRA) e o uso de materiais perfurocortantes com dispositivo de segurança.<sup>33,43</sup>

Assim, nos serviços de saúde, o profissional deve utilizar seringa de insulina, agulha para caneta e lancetas com dispositivo de segurança, a fim de reduzir a incidência de lesões com perfurocortantes.

Até o momento (junho de 2015), não estão disponíveis, em larga escala, no mercado brasileiro, agulhas para caneta com dispositivo de segurança. Nesse caso, o profissional deve apenas informar o uso correto, acompanhar o procedimento e orientar no que for necessário.

Os Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), nos EUA, estimam que, anualmente, ocorram aproximadamente 385 mil acidentes com materiais perfurocortantes envolvendo trabalhadores da saúde que atuam em hospitais. Exposições semelhantes também ocorrem em outros serviços de assistência à saúde, como instituições de longa permanência para idosos, clínicas de atendimento ambulatorial, serviços de atendimento domiciliar (*home care*), serviços de atendimento de emergência e consultórios particulares. Os acidentes percutâneos com exposição a material biológico estão associados, sobretudo, com a transmissão do HBV, do HCV e do HIV, e também podem estar envolvidos na transmissão de outras dezenas de patógenos.<sup>42</sup>

Estudos recentes têm sugerido possível associação entre infecção pelo HCV e DM2, relatando prevalência elevada de infecção pelo HCV nessa população.<sup>44,45</sup>

Um estudo realizado no Ambulatório de Diabetes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas de Curitiba, no Paraná, mostrou que há maior prevalência de infecção pelo HCV em diabéticos tipo 2. O estudo comparou a prevalência do HCV em diabéticos tipo 1, tipo 2 e doadores de sangue, tendo em vista que os doadores de sangue não são uma população sabidamente diabética.<sup>44</sup>

O *Workshop on Injection Safety in Endocrinology (WISE)*,<sup>45</sup> realizado em Bruxelas, em outubro de 2011, reuniu líderes de 14 países para discutir a aplicação diretiva da União

Europeia (UE) para o cuidado em diabetes. Foram apresentados os dados de uma grande pesquisa europeia sobre acidentes com perfurocortantes sofridos por enfermeiros. Esses dados confirmaram que lesões com perfurocortantes e risco de exposição ao sangue no tratamento do diabetes existem, em uma grande variedade, e que lesões com agulhas e lancetas são as mais frequentes no serviço de saúde. De acordo com a diretiva da UE, tais lesões podem ser evitadas por uma série de medidas, que incluem a implementação de procedimentos seguros, fornecendo dispositivos que contenham mecanismos de proteção e engenharia segura.<sup>45</sup>

Esse trabalho originou a publicação *Injection safety in endocrinology (WISE) – Recommendations to ensure the safety of injections in diabetes*, em 2012, com recomendações específicas de segurança que visam garantir punções para testes de glicemia e aplicações seguras e eficazes de medicamentos injetáveis para o tratamento do diabetes, educação e formação, valor de consciência e responsabilidade.<sup>45</sup>

No Brasil, o cumprimento das normas e diretrizes que visam a segurança, profissionais capacitados e conscientizados quanto ao uso correto dos dispositivos de segurança tornará mais seguro o ambiente de trabalho, para todos os trabalhadores que atuam nos serviços de saúde e pacientes. Além disso, haverá redução de custos para os serviços e o meio ambiente também será beneficiado.

## Conclusão

A produção de novas insulinas, dispositivos de aplicação e equipamentos de alta tecnologia auxilia, de modo significativo, a adesão ao tratamento com insulina e favorece o bom controle glicêmico.

Considerando a complexidade da terapia com insulina e o risco aumentado de provocar danos em decorrência de falhas no processo de sua utilização, que envolvem desde a aquisição das insulinas e insumos, a prescrição, o preparo e a aplicação até o descarte dos resíduos, é necessário que as instituições de saúde implementem estratégias eficazes para prevenir e reduzir erros envolvendo a terapia com insulina e as instituições de ensino preparem melhor os futuros profissionais da saúde.

Para práticas seguras no manejo com insulina, é fundamental que enfermeiros, médicos, farmacêuticos, nutricionistas, educadores físicos, psicólogos e outros profissionais de saúde que prestam assistência, nos diversos níveis de atenção à saúde, sejam capacitados e tenham recursos disponíveis para prestar assistência de qualidade. Além disso, deve-se capacitar usuários de insulina, cuidadores e responsáveis quanto às práticas seguras para o preparo e aplicação de insulina e de outros medicamentos injetáveis para o tratamento do diabetes. Realizar educação em diabetes.

### Quadro 4 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O Institute for Safe Medication Practices (ISMP) classifica a insulina como medicamento potencialmente perigoso. <sup>1</sup> Recomenda-se a elaboração de um manual de procedimento – Procedimento Operacional Padrão (POP), referente à técnica de preparo e à aplicação de insulina, em todos os serviços de saúde	<b>A</b>

(continua)

## Quadro 4 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A publicação <i>New Injection Recommendations for Patients with Diabetes</i> tem recomendações que oferecem aos profissionais um guia prático e seguro para o manejo da terapia com insulina <sup>5</sup>	<b>A</b>
As suspensões de insulinas humanas (NPH e bifásicas) devem ser homogeneizadas com 20 movimentos suaves, antes do uso <sup>5,30</sup>	<b>A</b>
As seringas para preparar e aplicar insulina devem ter escala graduada em unidades e agulha fixa <sup>5,7,24</sup>	<b>A</b>
As agulhas curtas para o tratamento do diabetes com injetáveis previnem a aplicação intramuscular e o seu uso é seguro para todas as pessoas. <sup>5,17-19</sup>	<b>A</b>
O reúso de agulhas e seringas de insulina não deve ser recomendado pelos profissionais da saúde <sup>5,20-21,44,45</sup>	<b>B</b>
Os perfurocortantes e os materiais com sangue, gerados no domicílio, devem ser descartados em coletores específicos para perfurocortantes, conforme diretrizes para os serviços de saúde. Este procedimento previne acidentes e riscos à saúde <sup>33,34,42,44,45</sup>	<b>C</b>
O profissional de saúde deve utilizar seringa de insulina e agulha para caneta com dispositivo de segurança, sempre que for aplicar medicamentos injetáveis para o tratamento do diabetes <sup>33,42,44,45</sup>	<b>A</b>
Recomenda-se que todos os serviços, privados e públicos, tenham programas atualizados de educação em diabetes e capacitações regulares para os profissionais de saúde <sup>5,11,14,20</sup>	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais

## Referências bibliográficas

- Institute for Safe Medication Practices. ISMP's list of high-alert medications. Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2012. Disponível em: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>. Acesso em: junho 2015.
- Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos potencialmente perigosos. Disponível em: <http://www.boletismpbrasil.org/boletins/boletim.php?bolId=9>. Acesso em: junho de 2015.
- Pennsylvania Patient Authority. Medication Errors with the Dosing of Insulin: Problems across the continuum. 2010 mar; 7(1). Disponível em: [http://patientsafetyauthority.org/ADVISORIES/AdvisoryLibrary/2010/Mar7\(1\)/Pages/09.aspx](http://patientsafetyauthority.org/ADVISORIES/AdvisoryLibrary/2010/Mar7(1)/Pages/09.aspx). Acesso em: junho de 2015.
- Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G *et al.* The Third Injection Technique Workshop In Athens (TITAN). *Diabetes & Metabolism*. 2010 set; 36 (Special issue 2): S19-29.
- Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G *et al.* New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2010 set; 36(Special issue 2): S3-18.
- Hanas, R. Insulin treatment. Insulindependent diabetes in children, adolescents and adults. 1. ed. Suecia: Piara Publishing. 1998; p. 53-99.
- American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care*. 2004;27(1): S106-S109. Disponível em: [http://care.diabetesjournals.org/content/26/sup-pl\\_1/s121.full](http://care.diabetesjournals.org/content/26/sup-pl_1/s121.full). Acesso em: junho 2014.
- Tschiedel B, Puñales MKC. Insulinas: insulinizando o paciente com diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica, 2010.
- Cheng AYY, Zinman B. Princípios da insulinoterapia. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin: Diabetes melito*. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 671-80.
- Grossi SAA. Educação para o controle do diabetes mellitus. In: Brasil. Instituto para o Desenvolvimento da Saúde. Ministério da Saúde. Manual de Enfermagem/Instituto para o Desenvolvimento da Saúde. Universidade de São Paulo. Ministério da Saúde: Ministério da Saúde. 2001. p. 155-67.
- Pascali PM, Grossi SAA. Cuidados de enfermagem em diabetes mellitus. Departamento de Enfermagem da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica, 2009. p. 56-75.
- King L. Subcutaneous insulin injection technique. *Nursing Standard*. 2003 May 7; 17(34):45-52. Disponível em: <http://nursing-standard.rcnpublishing.co.uk>. Acesso em: junho de 2015.
- Brasil, Lei Federal nº 11347, de Set. 2006. Dispõe sobre a distribuição de medicamentos e materiais necessários à sua aplicação e monitorização da glicemia capilar aos portadores de diabetes inscritos no SUS. *Diário Oficial da União*: 28 de set. de 2006.
- Berzin RS, Cypress M, Gibney M. Translating the research in insulin injection technique: implications for practice. *The Diabetes Educator*, published online august 2012. Disponível em [www.diabeteseducator.org](http://www.diabeteseducator.org). Acesso em junho 2015.
- Oliveira MC. Manual prático – Preparo e aplicação de insulina sem mistério. *BD Bom Dia Educação em Diabetes*. 1. ed. São Paulo, 2013. Disponível em: <http://www.bdbomdia.com>. Acesso em: jul 2014.
- Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Farmácia não é um simples comércio. Fascículo VII – Manejo do tratamento com pacientes com diabetes. Nov 2011.
- Gibney MA *et al.* Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr Med Res Opin*. 2010;26: 1519-30.
- Hirsch LJ *et al.* Comparative glicemic control, safety and patient ratings for a new 4mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Opin*. 2010;26:1531-41.
- Lo Presti D, Ingegnosi C, Strauss K. Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection. *Pediatric Diabetes*. 2012; 13(7):525-33.
- Strauss K, Gols HD, Hannet I, Partanen TM, Frid AA. Pan-European Epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Pract Diab Int*. 2002; 19(3):71-6.
- Brasil. Resolução – RE nº 2605, de 11 de agosto de 2006. Estabelece a lista de produtos médicos enquadrados como de uso único. *Diário Oficial da União*, 12 de agosto de 2006.
- Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo. Parecer COREN-SP CAT nº 001/2010. Reutilização de seringas de insulina. Jan. 2010. Disponível em: <http://www.coren-sp.gov.br>.
- Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 156, de 11 de agosto de 2006. Dispõe sobre o registro, rotulagem e reproprocessamento de produtos médicos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 12 de agosto de 2006.
- Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR) ISO 8537. Seringas estéreis de uso único: com ou sem agulhas para insulina. Rio de Janeiro: NBR, 2006.

25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Caderno de Atenção Básica – nº 36. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2013.
26. Castro ARV, Grossi SAA. Reutilização de seringas descartáveis no domicílio de crianças e adolescentes com diabetes mellitus. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2004; 41(4):187-95.
27. Misnikova IV, Dreval AV, Gubkina VA, Rusanova EV. The risks of repeated use insulin pen needles with diabetes mellitus. *Journal of Diabetology*. Feb 2011; 1:1.
28. Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007; 77:231-236. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com>. Acesso em: jun. 2013.
29. Blanco M, Hernandez MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 2013; 39(5):445-53.
30. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breiti D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet*. 1999 nov; 354:1604-7.
31. Dittko VP. Aspiration of the subcutaneous insulin injection: Clinical evaluation of needle size and amount of subcutaneous fat. *Diabetes Educator*. 1995;21:291-5.
32. Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR) 13853. Coletor para resíduos de serviços de saúde perfurantes ou cortantes – Requisitos e métodos de ensaio. Rio de Janeiro: NBR, 1997.
33. Brasil. Norma regulamentadora nº 32. Segurança e saúde do trabalho em serviços de saúde. Disponível em: [http://www.mte.gov.br/legislacao/normas\\_regulamentadoras/nr\\_32.pdf](http://www.mte.gov.br/legislacao/normas_regulamentadoras/nr_32.pdf). Acesso em: julho de 2014.
34. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 306, de 7 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para gerenciamento de resíduos de saúde. *Diário Oficial da União*: 10 de dezembro de 2004.
35. Brasil. Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama) nº 358 de 2005. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde. *Diário Oficial da União*: 4 de maio de 2005.
36. Brasil. Lei Federal nº 12305 de 2010. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos. *Diário Oficial da União*: 2 de agosto de 2010.
37. Bruce WB. Protocolo de bombas – um guia de iniciação na terapia com bomba de insulina. 2010. p. 10-1.
38. American Association of Diabetes Educators. *Insulin pump therapy. Best practices in choosing and using infusion devices*, 2011.
39. Childs BP. *Complete nurses guide to diabetes care*, American Diabetes Association. 2. ed. 2009. p. 310-21.
40. Conjunto de infusão para bombas de insulina. Disponível em: [www.medtronic.com](http://www.medtronic.com). Acesso em: 19 de jun de 2014.
41. Conjunto de infusão para bombas de insulina. Disponível em: [www.accu-check.com.br](http://www.accu-check.com.br). Acesso em: 19 jun de 2014.
42. Rapparini C, Reinhardt EL. Manual de implementação: programa de prevenção de acidentes com materiais perfurocortantes em serviços de saúde. São Paulo: Fundacentro, 2010, p. 13.
43. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 1748, de 30 agosto de 2011. Anexo III da Norma Regulamentadora 32. *Diário Oficial da União*: 31 de agosto de 2011. Seção 1, p. 143.
44. Parolin MA, Réa R, Vargas RM, Almeida ACR, Baldazani GR. Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Arq. Gastroenteral*. 2006; 43(2).
45. Strauss K. WISE Recommendations to ensure the safety of injections in diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 2012 jan; 38.



# Indicações e Uso da Bomba de Infusão de Insulina

## Introdução

A partir do final da década de 1970,<sup>1</sup> as bombas de infusão de insulina ou sistemas de infusão contínua de insulina (SICI) começaram a ser usados em estudos como o Diabetes Control Complications Trial (DCCT)<sup>2</sup> e, a partir do final da década de 1980, passou a ser usado em grande número de pacientes como um recurso para obter e manter o controle rígido dos níveis glicêmicos de pessoas com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1).<sup>3</sup>

Esses aparelhos possibilitam simular o que acontece na fisiologia normal, com liberação contínua de insulina (basal) e por meio de pulsos (*bolus*) no horário das refeições, ou para corrigir a hiperglicemia, sendo capazes de proporcionar grande flexibilidade ao estilo de vida, particularmente com relação aos horários de refeições e viagens.<sup>4</sup>

Atualmente, no Brasil, dispõe-se de bombas de infusão de dois fabricantes: o laboratório Roche e a empresa de equipamentos Medtronic. A Roche comercializa a bomba Accu-Chek Spirit<sup>®</sup> e o sistema Accu-Chek Spirit<sup>®</sup> Combo; a Medtronic disponibiliza os modelos Paradigm<sup>®</sup> 715, 722 e o modelo 754 (VEO). Todos os equipamentos apresentam similaridades quanto ao tamanho, diferenciando-se com relação a diversos tipos de cateteres utilizados, funções de operação, alarmes e controle dos botões.<sup>4</sup>

Recentes avanços nas bombas de infusão incluem *software* programado para sugerir o *bolus* de insulina, com base na taxa de carboidratos, fator de sensibilidade e metas glicêmicas, a partir do registro da glicose sanguínea e gramas de carboidratos na bomba.<sup>5</sup> No mercado brasileiro os sistemas de infusão que têm esse *software* interno são os sistemas Paradigm<sup>®</sup> 715, 722 e o 754 (VEO) da Medtronic, e o Accu-Chek Spirit<sup>®</sup> Combo, da Roche.

Os sistemas do modelo Paradigm<sup>®</sup> permitem acoplar os sensores de glicose de tempo real, que inserido no subcutâneo, medem os valores de glicose intersticial. Os sinais elétricos gerados a cada 5 minutos são captados pelo transmissor *mini-link*, que por onda de rádio envia a informação para a bomba de insulina. O sensor na bomba 722 não ativa os comandos de infusão de insulina da bomba, ele apenas ativa alarmes que vão auxiliar o paciente na decisão da conduta diante a informação recebida. Já a bomba 754 (VEO), além dos alarmes para auxílio, também apresenta um avanço tecnológico de comunicação entre o sistema de infusão de insulina e o sensor. Este sistema protege o paciente de hipoglicemia severa, por meio da interrupção automática na infusão de insulina por 2 horas ao ultrapassar a meta inferior definida pelo médico. Mesmo

com o uso do sensor o paciente ainda precisa monitorar a glicemia capilar no mínimo 2 vezes ao dia para calibração deste.

O sistema não permite uma automatização plena e as doses de *bolus* de insulina ainda dependem de uma decisão do paciente. O *software* da bomba sugere as doses de insulina, baseadas nas informações inseridas pelo paciente (glicemia capilar e carboidratos), que devem ser confirmadas.<sup>6</sup>

## Como funcionam as bombas de infusão de insulina

As bombas de infusão de insulina ou sistema de infusão contínua de insulina (SICI) são dispositivos mecânicos com comando eletrônico do tamanho de um celular, com aproximadamente 3 cm de espessura e em torno de 100 g. Injetam insulina de forma contínua, a partir de um reservatório, para um cateter inserido no subcutâneo, geralmente na parede abdominal (região periumbilical), nádegas e/ou coxas (ocasionalmente).<sup>4</sup>

Os análogos ultrarrápidos (lispro, asparte)<sup>7-9</sup> são mais usados atualmente do que a insulina regular pelo fato de apresentarem ação mais rápida, pico precoce, absorção mais previsível, além de causarem menos hipoglicemias.<sup>4</sup> A bomba de insulina deve ser utilizada ao longo de 24 horas e desconectada durante o banho, pois não é à prova d'água (embora exista um modelo que pode ser utilizado em banhos de piscina ou de mar, mas observando-se as recomendações do fabricante). As bombas de insulina têm reservatório de insulina, cateter, cânula, conjunto de infusão (cateter + cânula) e baterias. O cateter de infusão e a cânula são feitos de material plástico flexível com diferentes comprimentos. Há duas formas de implantação (90° ou angular) da agulha, e seu comprimento varia de 6 mm a 17 mm, dependendo do tipo de inserção<sup>4</sup> utilizado e da quantidade de tecido celular subcutâneo (TCS) existente no local de aplicação.

Deve-se trocar o cateter a cada 3 dias e o conjunto completo de infusão, cateter e cânula, a cada 6 dias, a fim de evitar reações alérgicas, infecções no local de inserção ou obstruções. O reservatório de insulina deve ser trocado tão logo acabe a insulina nele contida. Alguns conjuntos vêm com o cateter e a cânula soldados ao reservatório, devendo ser trocados a cada 6 dias.

As bombas de insulina possibilitam realizar dois tipos de infusão ou de liberação de insulina: uma infusão basal, ao longo de cada hora, e uma infusão de pulsos ou *bolus* (de refeição e corretivo).

A infusão basal é pré-programada pelo médico assistente e geralmente representa 40 a 60% da dose total de insulina por dia.

Determina-se a taxa basal inicial da seguinte maneira: soma-se o total de insulina usado no dia, descontam-se 10 a 20%, divide-se por 2 e distribui-se o total obtido pelas 24 h. Em geral, usamos três a oito basais diferentes no dia, adaptados às distintas necessidades de insulina nos diversos períodos do dia, como, por exemplo, maior quantidade de insulina no período do fenômeno do alvorecer e do entardecer e menor no início da madrugada e durante o período das 9 às 12 h.<sup>10</sup> Posteriormente, as taxas basais são ajustadas com base nos valores obtidos do monitoramento capilar de glicose. Em alguns casos, pode ser utilizado um sistema de infusão de insulina com variação do basal mais frequente, chegando-se até 48 basais por dia. Dependendo do modelo, as bombas de infusão de insulina podem liberar taxas basais de 0,025 a 50 unidades/h (em gradações de 0,025 a 0,1 unidade).

O *bolus* de refeição é liberado pelo paciente conforme a quantidade de carboidratos a ser ingerida sempre que forem consumidos e, em média, usa-se uma unidade de insulina para cada 10 a 20 g de carboidratos ingeridos; para crianças pequenas, a dose pode ser de até 1 unidade de insulina para 40 g de carboidrato; em pacientes obesos e no café da manhã, chega-se a usar até 1 unidade de insulina para 5 g de carboidratos. Utiliza-se o *bolus* corretivo para corrigir a hiperglicemia, levando-se em consideração a sensibilidade à insulina, que é individual. Essa sensibilidade determina o quanto a glicemia de um indivíduo deve diminuir. Com 1 unidade de insulina em adultos, a sensibilidade é em torno de 30 a 70 mg/dl de glicose, dependendo do peso do paciente e da sua maior ou menor resistência em particular.

## Vantagens da terapia com bomba de infusão de insulina

Dentre as vantagens do uso dos SICI, em comparação com a terapia com múltiplas doses de insulina (MDI), destaca-se a absorção mais previsível com a utilização de análogos de insulina de ação ultrarrápida em relação às insulinas *neutral protamine Hagedorn* (NPH)<sup>11</sup> e *glargina*.<sup>12</sup>

O uso de um local de aplicação a cada 2 a 3 dias reduz a variabilidade de absorção causada pelo rodízio dos locais de aplicação, além de sua programação de entrega de insulina, simulando a função do pâncreas normal.

As bombas de insulina são muito precisas, pois liberam a quantidade exata programada, com doses bem pequenas, como 0,025 unidade por hora, ou até nenhuma insulina, por algumas horas, o que é particularmente útil em lactentes ou crianças muito pequenas. Dessa maneira, é possível alcançar melhor controle glicêmico com menos hipoglicemias graves e/ou assintomáticas,<sup>13-16</sup> com melhora da qualidade de vida.<sup>15-18</sup>

Os pacientes em uso desses aparelhos exibem menores variações glicêmicas ao longo do dia e, portanto, podem apresentar redução na dose total de insulina diária de até 20%.<sup>3,18-20</sup> Embora administrações frequentes de insulina na forma de *bolus* se associem a melhor controle glicêmico,<sup>17</sup> ainda existem poucas evidências quanto aos benefícios relativos às complicações micro e macrovasculares com a sua utilização.<sup>15</sup>

Um dos problemas encontrados nos pacientes que utilizam por muito tempo as bombas de insulina, principalmente adolescentes, é o esquecimento de liberar o *bolus* de insulina na refeição ou um cálculo incorreto da quantidade de carboidrato ingerido, por estimativa errada, o que resulta em piora do controle glicêmico.<sup>21</sup>

Para os pacientes em uso de SICI, o custo do tratamento é um fator importante a se considerar, visto que gastam com cateteres, tubos e reservatórios, além da insulina e das tiras de glicemia. O custo desse tipo de tratamento é mais elevado que o de MDI, fato que deve ser levado em conta na sua indicação.

## Indicações para o uso da bomba de infusão de insulina

Tanto a bomba de infusão de insulina quanto a terapêutica de MDI são meios efetivos e seguros no tratamento intensivo do diabetes, com o objetivo de chegar a níveis glicêmicos quase normais e obter melhora na qualidade de vida.<sup>20,22-24</sup>

Pickup e Keen julgavam que essa terapêutica deveria ser reservada para pacientes com problemas específicos, como crises imprevisíveis de hipoglicemia e fenômeno do alvorecer.<sup>19</sup> Recentemente, Pickup<sup>25</sup> acolheu as indicações do UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>26</sup> para o uso de SICI, que indica essa terapêutica também para crianças com menos de 12 anos de idade ou adultos e crianças com mais de 12 anos com hemoglobina glicada (HbA1c) > 8,5% em MDI. A Associação Americana de Diabetes (ADA), por outro lado, sugere que se deve considerar todas as pessoas motivadas e com desejo de assumir responsabilidade por seu autocontrole como candidatas ao uso de bomba de insulina. Outros estudos indicam que se deve julgar essa terapêutica uma alternativa viável para crianças de qualquer idade.<sup>27-29</sup>

Estudos que avaliam o controle metabólico com bombas de insulina em comparação com a MDI em gestantes com diabetes apresentam resultados inconclusivos. Na prática clínica, seu uso parece ser superior somente naquelas pacientes em uso de MDI que têm dificuldade para fazer múltiplas aplicações ao dia.

Recente revisão sistemática concluiu que as evidências atualmente disponíveis não possibilitam afirmar a superioridade da bomba de insulina com relação ao esquema de múltiplas injeções diárias de insulina em pacientes grávidas com diabetes, e estudos incluindo mais pacientes são necessários para se concluir se existe ou não vantagem com o uso da bomba.<sup>30,31</sup> No entanto, estudo mais recente comparando uma população de pacientes com DM1 em esquema de múltiplas doses de insulina *versus* aqueles em uso de bomba de insulina mostrou melhores resultados de controle glicêmico na população em uso de bomba de insulina.<sup>26</sup>

Atualmente, considera-se que as indicações para o uso da bomba de infusão de insulina são:

- Dificuldade para normalizar a glicemia, apesar de monitoramento intensivo<sup>32</sup> e controle inadequado da glicemia, com grandes oscilações glicêmicas
- Ocorrência do fenômeno do alvorecer (*dawn phenomenon*), com níveis de glicemia de jejum > 140 a 160 mg/dl; e ocorrência do fenômeno do entardecer

- Pacientes com hipoglicemias noturnas frequentes e intensas<sup>33</sup>
- Indivíduos propensos à cetose<sup>17</sup>
- Hipoglicemias assintomáticas<sup>34</sup>
- Gravidez e/ou mulheres com diabetes que planejam engravidar, sobretudo aquelas que não alcançaram controle metabólico adequado<sup>19</sup>
- Grandes variações da rotina diária
- Adolescentes com transtornos alimentares<sup>17</sup>
- Pacientes com dificuldade para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia
- Desejo de um estilo de vida mais flexível
- Atletas profissionais ou que competem<sup>17</sup>
- Complicações microvasculares e/ou fatores de risco para complicações macrovasculares<sup>17</sup>
- Pacientes que estiverem com dificuldades para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia ou que, mesmo usando esses esquemas, ainda não consigam controle adequado (D)<sup>11</sup>
- Gastroparesia
- Todas as pessoas motivadas que desejem ter autocontrole (A).<sup>17</sup>

O uso de SICI por pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) permanece em discussão, e estudos têm mostrado os benefícios relacionados com os efeitos de curta duração e a curto prazo. Dentre eles, destacam-se melhora do controle glicêmico.

Os efeitos a longo prazo são decorrentes principalmente da melhora dos níveis glicêmicos e da consequente superação da glicotoxicidade causada pela falha terapêutica com o uso de antidiabéticos orais ou esquema de duas ou mais aplicações de insulina.<sup>15,35</sup> Pacientes que apresentam pouca reserva de células beta em razão da longa evolução da doença (comportamento semelhante ao do DM1), ou mulheres com DM2 que engravidaram, podem se beneficiar com essa terapia.

## Contraindicações ao uso da bomba de infusão de insulina

As únicas contraindicações ao uso da bomba de infusão de insulina são:

- Pessoas com baixa capacidade de entendimento, ou que não tenham suporte familiar ou de apoio de enfermagem, para as determinações do basal, *bolus* e troca dos conjuntos de infusão, reservatórios de insulina e baterias.
- Indivíduos que não estejam dispostos a medir glicemia capilar no mínimo 3 vezes/dia
- Pessoas que tenham problemas psiquiátricos ou distúrbios alimentares, como anorexia nervosa e bulimia.

## Cuidados com o uso da bomba de infusão de insulina

Preferencialmente, deve-se realizar a medida da glicemia capilar no momento em que o paciente se alimentar para que se possa fazer a correção da glicemia com o *bolus* de correção e aplicar a dose adequada de insulina para a refeição – *bolus* de refeição.

Efetua-se o ajuste da insulina basal pela glicemia capilar no jejum e antes das refeições. O *bolus* da refeição é ajustado por meio dos valores das glicemias capilares pós-prandiais.<sup>4,5</sup>

O mau funcionamento das bombas é infrequente, e o evento que pode ocorrer mais comumente, em especial naqueles pacientes em início de uso do equipamento ou que não trocam os cateteres e agulhas corretamente, é a obstrução parcial ou total do cateter. Nas situações de mau funcionamento da bomba de insulina, uma seringa ou a caneta de insulina com insulina ultrarrápida deve ser prontamente utilizada antes que se desenvolva uma cetoacidose diabética,<sup>36</sup> e o conjunto cateter e agulha deve ser trocado prontamente. No caso de falha da bomba, indica-se o uso de insulina de ação prolongada, na mesma dose/dia da insulina basal, além da aplicação do *bolus* de insulina ultrarrápida, por caneta, nas mesmas doses e usando os mesmos cálculos de quando se utiliza a bomba, para as correções e antes das refeições.<sup>4</sup>

Os usuários de BII (bombas de infusão de insulina), sobretudo crianças e adolescentes, podem diminuir ou suspender a infusão basal de insulina durante os exercícios e programar outra taxa de infusão basal na madrugada para reduzir o risco de hipoglicemia.<sup>5,6,17</sup> Em crianças que apresentam a fase de lua de mel, é necessário utilizar diluentes compatíveis para diluir a insulina durante a infusão (disponível para a insulina asparte).<sup>17</sup>

Na literatura, há poucos estudos que avaliaram as consequências a longo prazo do uso de SICI em crianças com relação a controle metabólico,<sup>16</sup> complicações, funções psicossocial e neurocognitiva, *status* nutricional e estresse familiar.<sup>29</sup>

Tem sido verificada lipodistrofia associada a análogos de ação ultrarrápida nos usuários de SICI.<sup>37</sup> Em todos os esquemas de insulinização intensiva, observou-se ganho de peso tanto nos pacientes em uso de SICI quanto naqueles que utilizam MDI.<sup>4</sup>

## Abandono de uso de bomba de infusão de insulina

Os motivos mais comuns para abandonar a bomba de infusão de insulina são inabilidade para usá-la, falta de suporte familiar (no caso de adolescentes),<sup>38</sup> custos do tratamento ou distorção de imagem corporal. De acordo com Wood,<sup>39</sup> na população de adolescentes em uso de bomba de insulina que a abandonaram, o controle glicêmico foi pior que entre aqueles adolescentes que continuaram a utilizá-la.

Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Tanto a BII quanto a terapêutica de MDI são meios efetivos e seguros no manejo intensivo do diabetes, com o objetivo de chegar a níveis glicêmicos quase normais, diminuir as hipoglicemias e obter melhora na qualidade de vida	<b>B</b>
O tratamento do DM com bomba de infusão de insulina é efetivo e seguro, resultando em melhores resultados de controle metabólico, menos risco de hipoglicemias, menores variações glicêmicas e proporcionando um estilo de vida mais livre e com melhor qualidade	<b>B</b>

(continua)

Quadro 1 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Dentre as vantagens do uso das SICI em comparação com a terapia com MDI, destaca-se a absorção mais previsível com o uso de análogos de insulina de ação ultrarrápida em relação às insulinas NPH e glargina	<b>B</b>
As insulinas ultrarrápidas apresentam melhores resultados que a insulina R, com menores taxas de hipoglicemia, melhores valores de glicemia pós-prandial e menos ganho de peso	<b>B</b>
Embora as evidências atualmente disponíveis não possibilitem afirmar a superioridade do uso da SICI em relação ao MDI em pacientes grávidas com diabetes, a experiência clínica aponta melhora de controle e menos episódios de hipoglicemia nessas pacientes	<b>D</b>
Deve-se considerar o uso de SICI uma alternativa viável para crianças de qualquer idade	<b>D</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – Estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Saudek CD. Novel forms of insulin delivery. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1997; 26: 599-610.
- Minicucci WJ. Uso de bomba de infusão subcutânea de insulina e suas indicações. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008 Mar; 52(2): 340-8.
- American Diabetes Association. Position statement: continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care.* 2004; 27(Suppl 1): S110.
- Minicucci W, Figueiredo AST, Araújo LR *et al.* O papel da bomba de insulina nas estratégias de tratamento do diabetes. Posicionamento oficial da SBD 6. *Rev Bras Med.* 2007; (Suppl 6).
- Tamborlane WV, Sikes KA, Steffen AT *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children with type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract.* 2006; 74 (Suppl 2): S112-5.
- Battelino T. Risk and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in school children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2006; 7 (Suppl. 4): 20-4.
- Melki V, Renard E, Lassmann-Vague *et al.* Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care.* 1998; 21(6): 977-82.
- Renner R, Pflutzner A, Trautmann M *et al.* Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment: results of a multicenter trial German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care.* 1999; 22(5): 784-8.
- Schmauss S, König A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: The ideal pump insulin? *Diab Med.* 1998; 15(3): 247-9.
- Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21<sup>st</sup> century: strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes (review). *Postgrad Med.* 2002; 111: 69-77.
- Lauritzen T, Pramming S, Deckert T *et al.* Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia.* 1983; 24(5): 326-9.
- Bode B. Insulin pump therapy. In: Lebovitz HE (editor). *Therapy for diabetes mellitus and related disorders.* 4 ed. Ame Diab Assoc. 2004; 224-31.
- Boland EA, Grey M, Oesterle A *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22(11): 1779-84.
- Kanc K, Janssen MM, Keulen ET *et al.* Substitution of night-time continuous subcutaneous insulin infusion therapy for bedtime NPH insulin in a multiple injection regimen improves counter regulatory hormonal responses and warning symptoms of hypoglycaemia in IDDM. *Diabetologia.* 1998; 41(3): 322-9.
- Attali JR. CSII in type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract.* 2006; 74(Suppl 2): S116-8.
- Hanas R, Adolffsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Ped Diab.* 2006; 7: 25-31.
- Phillip M, Battelino T, Rodriguez H *et al.* and for the Consensus forum participants. Use of insulin pump therapy in the Pediatric Age-Group: consensus statement from the European Society for Pediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(6): 1653-62.
- Danne T, von Schutz W, Lange K *et al.* Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents: the Hannover recipe. *Ped Diab.* 2006; 7(Suppl 4): 25-31.
- Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes (review). *Diabetes Care.* 2002; 25: 593-8.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A *et al.* Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia.* 2004; 47(11): 1895-905.
- Burdick J, Chase HP, Slover RH *et al.* Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Ped.* 2004; 113: 221-4.
- American Diabetes Association. Intensive treatment of diabetic patient. *Clin Pract Rec.* 2003.
- Pickup JC. Is insulin pump treatment justifiable? In: Gill G, Pickup J, Gareth WG (editors). *Difficult diabetes.* Oxford: Blackwell Science. 2001; 205-21.
- Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: A metaanalysis. *Diabetes Care.* 2003; 26(4): 1079-87.
- Pickup J. *Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring.* Oxford Diabetes Library. 2009.
- Bergental RM *et al.* Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *NEJM.* 2010; 263(4): 311-20.
- Olinder AL, Kernell A, Smide B. Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. *Ped Diab.* 2006; 7: 284-8.
- Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S *et al.* View 2: Insulin therapy in young children with diabetes. *Annual Review of Diabetes.* 2002; 155-60.
- Eugster EA, Francis G, Lawson-Wilkins. Drug and Therapeutics Committee. Position statement: Continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Ped.* 2006; 118(4): e1244-9.

30. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Coc Dat Syst Rev.* 2007; 3.
31. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 Apr 13. doi: 10.1002/dmrr.2653.
32. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care.* 2004; 27(11): 2590-6.
33. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1996; 19: 324-7.
34. Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Creyer PE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetic patients with hypoglycemic unawareness. *Diabet Nutr Metab.* 1991; 4: 41.
35. Parkner T, Moller MK, Chen JW *et al.* Overnight CSII as supplement to oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes. *Diab Obes Metab.* 2007; 26.
36. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2006; 7(Suppl. 4): 32-8.
37. Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: Effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am J Clin Dermatol.* 2007; 8(1): 21-8.
38. Walsh J, Roberts R. *Pumping insulin.* 3 ed. San Diego: Torrey Pines, 2000.
39. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK *et al.* Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(11): 2355-60.

# Tratamento Combinado | Fármacos Orais e Insulina no Diabetes Mellitus Tipo 2

## Introdução

Inúmeras evidências têm demonstrado que o bom controle glicêmico costuma evitar o surgimento das complicações crônicas que constituem as principais causas de mortalidade, morbidade e piora da qualidade de vida do paciente com diabetes (A).<sup>1</sup> No entanto, nem sempre a manutenção persistente da glicemia em níveis que espelhem o fisiológico é obtida pela utilização de um único agente terapêutico, sendo então indicada a adição de uma segunda ou terceira substância antidiabética, ou a introdução de insulino terapia para que se alcance melhor adequação do controle glicêmico necessário para a prevenção das alterações crônicas do diabetes.<sup>1</sup>

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença de característica progressiva, cuja história natural da perda crescente da capacidade secretora de insulina tem início muito antes do diagnóstico clínico da doença.<sup>1</sup> Em fases iniciais do DM2, é possível obter bom controle glicêmico por mudanças no estilo de vida do paciente. Contudo, em função da perda gradual da capacidade secretória das células betapancreáticas, que geralmente ocorre com a evolução da doença, torna-se necessária a introdução de fármacos antidiabéticos orais (ADO) ou insulino terapia exógena (A).<sup>2</sup> Quando a combinação de fármacos orais com ou sem agonistas do receptor do *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) não for eficaz em alcançar as metas individualizadas, ou em situações com sintomas importantes de aumento da glicemia associados à perda de peso ou na presença de intercorrências médicas, deve-se iniciar o tratamento com insulina e realizar a titulação progressiva das doses com base na evolução dos resultados de glicemia capilar e hemoglobina glicada (HbA1c) (A).<sup>2</sup> Uma alternativa à introdução da insulina em substituição ao tratamento com fármacos orais é a administração de insulina em adição ao tratamento com fármaco ADO. A combinação do uso da insulina em associação ao fármaco ADO teria como potenciais vantagens: melhor aceitação do uso da insulina pelo paciente (pelo temor de utilizar múltiplas injeções diárias); redução da quantidade e do número de doses de insulina utilizada; menor risco de hipoglicemias e menor ganho de peso. A razão lógica de sua utilização se baseia no conceito de que os efeitos terapêuticos da insulina potencialmente se tornariam mais ativos, quando associados aos efei-

tos dos diferentes hipoglicemiantes nas principais alterações fisiopatológicas que caracterizam o diabetes *mellitus* tipo 2, tais como a resistência à insulina, o aumento da secreção pancreática de insulina e a redução da secreção hepática de glicose.<sup>2</sup>

A insulino terapia no DM2 deve ser intensificada de maneira progressiva e adequada, para facilitar a adesão e evitar reações hipoglicêmicas que podem ser uma barreira para alcançar o bom controle metabólico. Na verdade, a insulino terapia pode ser necessária a qualquer tempo durante a evolução natural do DM2, sempre que se constatar um descontrole glicêmico acentuado com o tratamento em vigor. Algumas condições clínicas já requerem o tratamento insulínico desde o diagnóstico, tais como emagrecimento rápido e sem causa aparente, hiperglicemia grave associada à cetonemia/cetonúria, doença renal ou hepática, gravidez, infecção, cirurgia e pós-infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC).

No entanto, apesar do elevado número de estudos visando demonstrar um algoritmo de tratamento que se mostre mais eficaz e seguro para ser sistematicamente seguido no acompanhamento do paciente DM2, não se tem conseguido chegar a um esquema de consenso que considere a heterogeneidade das características clínicas individuais do diabetes nos diferentes pacientes. Há vários resultados conflitantes em função da grande diferença das metodologias e do desenho de estudo utilizados, da falta de estudos randomizados, da diversidade de esquemas e medicamentos empregados, além dos inúmeros esquemas de doses e de tipos de insulina usados nas comparações. Nesse contexto, a seguir, serão apresentadas e discutidas as evidências obtidas por estudos clínicos publicados sobre as potenciais vantagens, limitações e efeitos indesejáveis dos diferentes esquemas de combinação de agentes antidiabéticos disponíveis, visando à melhor adequação terapêutica do paciente com DM2.

## Tratamento combinado de insulina com sulfonilureias e metformina

A maioria dos estudos compara o uso de insulina em monoterapia com o tratamento combinado (TC) de insulina com metformina, sulfonilureias ou ambas, por serem as substâncias com maior tempo de utilização e mais amplamente empregadas. Três

revisões realizadas na década de 1990, que compararam os efeitos da adição de insulina à sulfonilureia com a insulino terapia isolada, obtiveram resultados controversos. Enquanto Peters e Davidson<sup>3</sup> concluíram que o tratamento combinado com sulfonilureias em pacientes com DM2 que usavam insulina apresentava resultados pouco vantajosos, Pugh *et al.*<sup>4</sup> e Johnson *et al.*<sup>5</sup> o recomendavam, considerando que apresentava melhor eficácia terapêutica (B). Após publicação de Yki-Jarvinen, em 2001<sup>6</sup> (B), que observou melhora do controle glicêmico em pacientes DM2 que já não mais conseguiam um bom controle glicêmico utilizando somente fármacos ADO, ao adicionar uma dose noturna de insulina, passou-se a enfatizar mais o emprego da terapia combinada da insulina com ADO, especialmente com o uso de metformina em TC com insulina em uma dose noturna ao deitar (insulina *bedtime*). Esse esquema de terapêutica traria como vantagens não somente maior eficácia para o controle glicêmico, mas também menor risco de hipoglicemia e de ganho de peso, além de maior receptividade dos pacientes à nova terapia, quando comparada com a introdução de terapia exclusiva com insulina (B).<sup>6</sup> No entanto, tais achados não foram consistentemente confirmados por outras publicações.

Foi publicada por Goudswaard *et al.* uma extensa revisão de literatura, em estudo de metanálise para a Biblioteca Cochrane (B),<sup>7</sup> avaliando 1.811 pacientes em 20 estudos controlados e randomizados que compararam o uso isolado de insulina com o tratamento combinado de insulina com fármacos ADO, que incluía sulfonilureia (75%), metformina (4%) ou ambas (21%). Nesse trabalho, os autores procuraram fazer uma análise mais extensa e pormenorizada do tema que considerava não somente a eficácia do controle glicêmico, mas também os efeitos no ganho de peso e no risco de hipoglicemias. Os parágrafos seguintes apresentam os resultados dessa avaliação.

Com relação ao controle glicêmico, em 21 comparações dos 13 estudos de sua revisão sistemática, a metanálise de Goudswaard *et al.* (B)<sup>7</sup> não observou benefícios estatisticamente significativos no uso combinado de insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) *bedtime* e ADO em relação ao uso de insulino terapia isolada (uma ou duas injeções diárias). A exceção do estudo de Yki-Jarvinen já citado (B)<sup>6</sup> é que, ao combinar insulina e metformina, foi observada redução significativa nos níveis de HbA1c e na dose de insulina administrada. No entanto, o autor da metanálise pondera que tal estudo não se tratava de um protocolo de intenção de tratamento a um alvo preestabelecido, que 21% dos pacientes incluídos abandonaram o estudo antes de concluído e que os resultados não foram devidamente interpretados. Quando comparado com monoterapia de insulina em uma única dose diária, o tratamento combinado de insulina com ADO apresentou redução dos níveis de HbA1c de 0,3%. Contudo, em comparação com o uso de duas doses diárias de insulina (NPH ou mistura), o tratamento combinado se mostrou menos efetivo que o uso isolado da insulina (HbA1c: -0,4%). Não se chegou a um resultado conclusivo quanto à qualidade de vida relatada em quatro estudos. Na avaliação geral, quando comparada com o uso de insulina em monoterapia utilizada em uma dose noturna, a terapia combinada com fármacos ADO se associou à redução relativa de 46% no requerimento diário de insulina em monoterapia. Em comparação com os regimes de NPH aplicada duas ou mais vezes/dia, o efeito poupador de insulina no TC com ADO e insulina NPH em uma única dose

noturna se associou a uma redução relativa do requerimento de insulina de 57%, 29% e 64%, quando foram utilizadas, respectivamente, sulfonilureias e metformina (B).<sup>7,8</sup> Por possibilitar controle glicêmico semelhante ao da insulino terapia em uma dose diária, do ponto de vista prático, o TC com uma injeção de insulina NPH ao deitar é potencialmente útil ao médico para tentar vencer barreiras de resistência do paciente à introdução da insulino terapia.<sup>7,8</sup>

Com relação ao risco de hipoglicemias, apesar da heterogeneidade dos critérios de sua definição, dos 14 estudos publicados, 13 indicaram não haver redução significativa de episódios hipoglicêmicos sintomáticos ou bioquímicos entre o uso de insulina isolada ou combinada aos fármacos ADO. Apenas um estudo que associou insulina à metformina observou menor frequência de episódios hipoglicêmicos no TC em relação ao uso de insulino terapia isolada, apesar de melhora significativa do controle glicêmico (C).<sup>6,7</sup>

Nos 10 estudos cujos dados possibilitaram a análise (13 comparações) do incremento de peso corporal, foi observado que os pacientes que utilizaram insulina em monoterapia em uma dose noturna apresentaram ganho de peso significativamente maior que os grupos de pacientes que fizeram uso de insulina combinado com ADO em uma dose noturna, quando associada à metformina, utilizada como único agente ou quando combinada à sulfonilureia. Cinco estudos que utilizaram duas ou mais doses diárias de insulina em monoterapia (NPH, pré-misturas ou análogos), em comparação com terapia combinada de sulfonilureia ou metformina, com uma ou mais doses diárias de insulina, não mostraram vantagens para o melhor controle glicêmico, exceto um estudo que utilizou o tratamento combinado com os dois agentes associados (B).<sup>9-13</sup> Em todos esses estudos, observou-se menor ganho de peso no tratamento combinado. Quanto aos efeitos adversos e de abandono do protocolo a eles devidos, poucos estudos o relataram sistematicamente, prejudicando sua avaliação.

Nos comentários finais do estudo de metanálise, os autores concluem que, em pacientes com DM2, o uso de terapia combinada com metformina, sulfonilureias ou ambas apresenta resultados semelhantes aos da insulino terapia em monoterapia, ocorrendo, no entanto, menor ganho de peso ao adicionar metformina e maior redução do requerimento de insulina com o uso da sulfonilureia. Quanto à discrepância em relação aos demais estudos, a observação de Yki-Jarvinen que preconiza o uso da metformina combinada com a insulina *bedtime* deverá ser objeto de novos estudos conclusivos (B).<sup>7</sup>

Quanto a outros parâmetros analisados em todos os estudos selecionados com TC, poucos foram os pacientes que apresentaram alguma alteração na qualidade de vida, nos níveis de lipoproteínas, triglicerídios e outros lipídios. Faltam estudos que indiquem vantagens do TC no desenvolvimento de complicações macro e microvasculares.

Análises mais recentes que incluíram estudos com até 1 ano de duração, comparando o uso de insulinas pré-misturas em uma ou duas doses diárias, análogos de insulina de longa duração em uma única dose diária com TC com sulfonilureias e metformina não demonstraram maior eficácia em melhorar o controle glicêmico, mas indicaram ser possível reduzir o risco de eventos hipoglicêmicos graves e se associar a menor ganho de peso (B).<sup>13-15</sup>

## Tratamento com outros antidiabéticos orais

### Tiazolidinedionas

Estudos de adição de insulina a pacientes que utilizam tiazolidinedionas (TZD; troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona) demonstraram graus variáveis de redução da HbA1c em níveis semelhantes aos observados com outros ADO (0,5 a 1,5%). No entanto, poucos são os estudos controlados que comparam o uso de TZD com o uso isolado de insulina; além disso, a aprovação do produto não recomenda o seu uso em pacientes que utilizam insulina. Em um grupo de 88 portadores com DM2 nos quais se comparou o uso isolado de insulina e TC com troglitazona ou metformina, foi demonstrada redução dos níveis de HbA1c significativamente maior e requerimento menor da dose de insulina no grupo com TC com essa substância.<sup>16</sup> Em outro estudo randomizado que avaliou 281 pacientes em controle glicêmico inadequado com sulfonilureia comparando o uso de insulina pré-mistura isolada ou combinada com pioglitazona por 18 semanas de tratamento, observou-se redução significativa nos níveis de HbA1c no grupo com terapia combinada. No entanto, no grupo que utilizou pioglitazona, verificou-se ganho de peso expressivo (B).<sup>17</sup> Por terem sido retiradas do mercado duas das três tiazolidinedionas (troglitazona e rosiglitazona), o uso combinado de antidiabéticos orais (ADO) com tiazolidinedionas deve obviamente se restringir à utilização da pioglitazona.

### Glinidas

O uso de glinidas (repaglinidas e nateglinidas) em adição à insulina foi benéfico no controle glicêmico de pacientes que ainda dispõem de reserva de secreção de insulina (B).<sup>18,19</sup> Contudo, a análise conclusiva desse achado é prejudicada em razão do pequeno número de estudos randomizados.<sup>19,20</sup> Recente estudo de metanálise sobre o uso de glinidas, em que somente se comparou o uso de insulina combinada com glinidas e o tratamento combinado de insulina com outros ADO (TZD, metformina e acarbose), não observou vantagem consistente em favor da combinação com glinidas. Contudo, nessa metanálise, não se incluíram comparações entre o uso de insulina isolada e o uso combinado de glinidas com insulina.<sup>20</sup>

## Tratamento com base em incretinas

Com base na ação de hormônios gastrintestinais que melhoram o controle glicêmico ao estimular a secreção de insulina e reduzir a secreção de glucagon, dispomos dos agonistas de receptores de GLP-1 (incretinomiméticos) – que apresentam ação mais duradoura que o hormônio natural por apresentarem maior resistência a sua degradação sistêmica – e dos inibidores da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), que reduzem e retardam a degradação do GLP-1 natural.<sup>21,22</sup>

### Incretinomiméticos

Atualmente, estão disponíveis comercialmente: a exenatida, um análogo sintético que é 53% de homólogo ao GLP-1 e deve ser administrada por via subcutânea em doses de 5 ou

10 mcg antes da refeição da manhã e da noite; a liraglutida, um agonista sintético com 98% da sequência linear do GLP-1, administrada por via subcutânea em uma dose diária; e a lixisenatida, que deve ser administrada 1 vez/dia nas doses de 10 ou 20 mcg dentro de 1 h antes da primeira refeição ou da refeição da noite.<sup>10,22</sup>

### Exenatida

Diversos estudos clínicos realizados com a exenatida em monoterapia por um período de até 24 semanas demonstraram redução da HbA1c em relação aos valores basais de 0,7 a 0,9% e reduções estatisticamente significativas das glicemias de jejum e pós-prandiais, quando comparadas com o uso de placebo (A). Quando a exenatida foi associada a um ou dois agentes antidiabéticos orais, observou-se redução da HbA1c entre 0,4 e 1,5% em relação ao basal em estudos com duração de até 30 semanas (B). Não foram evidenciadas diferenças significativas na capacidade redutora da glicemia quando a exenatida foi associada somente a metformina, sulfonilureia e tiazolidinedionas ou quando duas ou mais dessas substâncias foram combinadas. Apesar de não indicado em bula, o uso combinado de exenatida com insulina, avaliado em um estudo realizado com pacientes diabéticos obesos mal controlados, demonstrou, após 26 semanas, redução do basal da HbA1c de 0,6% (B).

Um efeito benéfico, além do melhor controle glicêmico, para pacientes DM2 do uso de exenatida, tanto em monoterapia como em uso combinado com um ou dois agentes, foi a redução significativa da perda de peso corporal (entre 0,9 e 3,1 kg) (A) e a redução dos valores da pressão sistólica e diastólica entre 1,7 e 3,4 mmHg (C).<sup>20-23</sup>

O principal efeito adverso observado no uso da exenatida em uso isolado ou combinado com outros agentes antidiabéticos foram os sintomas gastrintestinais, especialmente as náuseas, geralmente transitórias, que nos diferentes estudos publicados ocorreram entre 3 e 51% dos pacientes observados (A). Há relatos de vômitos descritos em 4 a 19% dos estudos. A presença de hipoglicemia ocorreu em 4 a 11% dos casos em monoterapia ou no tratamento combinado, mas praticamente não foram observados episódios de hipoglicemias graves (B). A maior incidência de hipoglicemia ocorreu em pacientes em uso combinado com sulfonilureias, em que a incidência hipoglicêmica descrita variou entre 15 e 36% dos pacientes estudados. A presença de anticorpos observada variou entre 27 e 49% dos pacientes; no entanto, mostrou-se associada a outros efeitos adversos ou à menor eficácia da sua terapêutica, exceto em pacientes com níveis muito elevados de anticorpos nos quais se observou redução de sua eficácia terapêutica (B). Em pacientes com insuficiência renal, observou-se redução da depuração da exenatida; portanto, não é recomendado o uso desse agente em pacientes com insuficiência renal moderada e grave.<sup>21-25</sup>

### Liraglutida

A utilização da liraglutida em monoterapia por 52 semanas, em doses de 1,2 mg e 1,8 mg administradas 1 vez/dia, resultou em redução da HbA1c de -0,4 a -1,14% (A). Nos estudos clínicos em que a liraglutida 1,2 mg/dia foi associada a um ou dois antidiabéticos orais, observou-se redução da HbA1c entre 0,4 e 1,5%, valores estatisticamente significativos em relação ao



placebo (B). Independentemente do tipo de antidiabético oral isolado ou em conjunto, o uso combinado de doses de 1,2 mg a 1,8 mg de liraglutida associou-se à redução de pelo menos 1% nos níveis de HbA1c, (A). Além de melhora do controle glicêmico, o uso de 1,2 mg e 1,8 mg de liraglutida por períodos com duração entre 26 e 52 semanas produziu redução do peso corporal de 1,6 a 3,2 kg (A). Com o uso de 1,2 mg de liraglutida também foi observada redução da pressão arterial entre 2,1 e 6,7 mmHg; e, em um estudo da combinação com tiazolidenidiona e metformina, observou-se redução dos níveis de triglicerídios e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), em comparação com o placebo (C).<sup>25,26</sup>

Os efeitos adversos observados pelo uso da liraglutida são semelhantes aos descritos para a exenatida, predominando os sintomas gastrintestinais, especialmente as náuseas que ocorreram nos diferentes estudos em 5 a 40% dos pacientes (A). Em um estudo comparativo com exenatida, apesar de a incidência de náuseas ser inicialmente similar entre os dois grupos, esta se mostrou menos persistente com o uso da liraglutida (B). Assim como observado no uso da exenatida, a incidência de hipoglicemia com a liraglutida também é baixa, variando entre 3 e 12%, sendo os valores mais elevados observados quando a sulfonilureia foi associada (entre 5 e 27% dos pacientes). A presença de anticorpos ocorreu em menor frequência (4 a 13%), em comparação com a exenatida.<sup>18-21</sup>

Em estudo de revisão sistemática referente à adição terapêutica de agonistas de receptores de GLP-1 à insulina em pacientes com diabetes tipo 2, Berlie *et al.*, avaliando 1.195 trabalhos publicados que apresentavam nos termos de busca substâncias incretinomiméticas e insulina, somente conseguiram selecionar quatro estudos clínicos que preenchessem os critérios de sua análise: estudos randomizados em seres humanos que compararam o uso de substâncias incretinomiméticas combinadas com insulina com ou sem ADO com o uso de insulina isolada com ou sem ADO. Em sua análise dos resultados, concluem que o TC de incretinomiméticos com insulina possibilitou redução adicional dos níveis de HbA1c (0,6 a 0,88%) e foi obtida redução do requerimento diário de insulina basal e dos níveis das glicemias pós-prandiais sem que a melhora do controle glicêmico tivesse resultado em aumento dos episódios de hipoglicemia. A redução do peso corporal foi observada em todos os estudos nos quais a liraglutida foi utilizada. Os efeitos colaterais mais observados foram os gastrintestinais (náuseas, vômitos e diarreia) e não houve casos de pancreatite.

## Lixisenatida

Diversos estudos avaliaram o uso de lixisenatida em combinação com antidiabéticos orais, tais como metformina, sulfonilureia ou ambos, e em combinação com insulina basal isoladamente ou em conjunto com metformina ou sulfonilureia.<sup>27,28</sup> Os efeitos de lixisenatida sobre o controle glicêmico foram avaliados em seis estudos randomizados, duplos-cegos e placebo-controlados e em estudo randomizado, aberto, ativo-controlado *versus* exenatida, os quais incluíram 3.825 pacientes com diabetes tipo 2.

Lixisenatida apresentou efeito superior ao placebo na redução HbA1c, independentemente do tratamento anterior, e redução não inferior da HbA1c quando comparada com exenatida 2 vezes/dia.

Lixisenatida em combinação com a metformina, uma sulfonilureia ou a combinação desses agentes demonstrou clínica e estatisticamente redução significativa na HbA1c, na glicemia de jejum e na glicemia pós-prandial de 2 h após um teste com refeição em comparação com o placebo no final de um período de 24 semanas de tratamento.

Em um estudo controlado, usando comparador ativo, lixisenatida 1 vez/dia demonstrou uma redução não inferior da HbA1c quando comparada com exenatida 2 vezes/dia, no final das primeiras 24 semanas de tratamento (respectivamente, -0,79 e -0,96%) e uma porcentagem similar de pacientes obteve HbA1c menor que 7% no grupo lixisenatida (48,5%) e no grupo exenatida (49,8%).

Lixisenatida administrada com insulina basal isoladamente, ou com a combinação de insulina basal e metformina, ou a combinação de insulina basal e sulfonilureia, resultou em reduções significativas na HbA1c e na glicose pós-prandial 2 h após uma refeição comparada com o placebo. No final das primeiras 24 semanas de tratamento, a redução da dose diária de insulina basal foi maior no grupo lixisenatida em comparação com o grupo placebo.

## Inibidores de dipeptidil peptidase-4

A outra classe de medicamentos com base em incretinas em uso são os bloqueadores de DPP-4, que apresentam como vantagem em relação aos produtos incretinomiméticos a maior comodidade posológica, uma vez que a via de administração é a oral em uma ou duas tomadas diárias, e podem ser ingeridas conjuntamente com outro fármaco antidiabético oral no mesmo comprimido. No Brasil, estão disponíveis: sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, saxagliptina e alogliptina.

Em estudos de metanálise até 2009, observou-se em 30 artigos publicados (que utilizaram um dos produtos anteriormente citados) redução dos níveis de HbA1c entre 0,4 e 0,9% em monoterapia e entre 0,45 e 1,9% quando combinados a um ou dois antidiabéticos orais (metformina, sulfonilureias e tiazolidenidionas) (B).

Quanto aos outros benefícios, além da melhora do controle glicêmico, as gliptinas demonstraram efeito benéfico discreto com relação à dislipidemia em alguns estudos e um efeito neutro com relação ao peso corporal. Efeitos colaterais gastrintestinais como náuseas e vômitos, frequentemente observados no uso de incretinomiméticos, são raramente relatados em pacientes utilizando inibidores da DPP-4 (A). Um dos poucos efeitos indesejáveis relatados em alguns estudos incluídos em um trabalho de metanálise de pacientes tratados com gliptinas foi um discreto aumento de risco para infecções respiratórias e de trato urinário e cefaleia (B). Eventos hipoglicêmicos são raros, predominantemente em pacientes com tratamento combinado com sulfonilureias (B).<sup>21-26,29</sup>

Por ser uma das principais ações dos inibidores da DPP-4 a manutenção de maior tempo de ação das incretinas circulantes, estimulando a secreção pancreática endógena de insulina, o seu emprego é conceitualmente indicado em pacientes DM2 que disponham ainda de capacidade secretória de insulina endógena. Em pacientes com falência secundária, na terapia com secretagogo de insulinas, espera-se uma ação menos efetiva das gliptinas. Há relatos de benefícios do controle

glicêmico em pacientes utilizando insulinas basais, provavelmente relacionados com uma ação desses agentes no bloqueio da secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas. (B).<sup>21-25</sup>

## Inibidores da alfa-glicosidade

Poucos são os estudos randomizados controlados com longa duração e elevada casuística de pacientes que analisaram o tratamento combinado de inibidores da alfa-glicosidade com outros agentes antidiabéticos orais ou insulina, de modo que não há evidências convincentes sobre as potenciais vantagens de seu emprego.

## Inibidores do SGLT2

Substâncias inibidoras do cotransportador 2 de sódio e glicose (SGLT2) constituem uma nova estratégia terapêutica para o controle glicêmico de pacientes diabéticos. Essa classe farmacológica de antidiabéticos orais ao inibir seletivamente o SGLT2 (um transportador de alta afinidade e capacidade localizado no túbulo convoluto proximal do nefrôn, que tem como função fisiológica realizar a reabsorção da glicose do filtrado glomerular); promove maior excreção da glicose urinária provocando uma redução da glicemia, independente da secreção endógena ou da ação da insulina. O uso desses medicamentos, além de promover uma maior excreção da glicose e da natriurese e a redução da hiperglicemia, também possibilita o contrabalanceamento do ganho de peso, provocado pelo tratamento com a insulina, e a diminuição da retenção de fluidos. Atualmente, estão disponíveis, em nosso país, os fármacos dapaglifozina, canaglifosina e empaglifozina que são administrados por via oral em dose única diária. Esses medicamentos, geralmente, são usados para o controle glicêmico de pacientes com DM2 tanto em monoterapia como em combinação com outros antidiabéticos orais ou insulino-terapia.

Recentemente, foram publicados alguns estudos clínicos randomizados e controlados com placebo que utilizaram cada um dos três fármacos em combinação com a insulino-terapia em um número elevado de pacientes que apresentavam um controle glicêmico inadequado, com o propósito de avaliar tanto a sua eficácia como a segurança de seu uso, que será apresentado a seguir.

Dois estudos pesquisaram a introdução da empaglifozina em pacientes com DM2 obesos e com controle glicêmico insatisfatório, utilizando insulina em múltiplas doses durante 52 semanas (375 pacientes comparados aos 188 que utilizavam placebo) e insulina basal por 78 semanas (324 pacientes comparados aos 178 que utilizavam placebo). Ambos estudos demonstraram, respectivamente, uma redução média dos valores de HbA1c (10 mg: -0,6% e 0,81 %,  $p < 0,001$ ; 25 mg: -0,7 e -1,18%,  $p < 0,01$ ) em comparação aos valores basais.<sup>30,31</sup> A porcentagem de pacientes que alcançaram no final do estudo níveis de HbA1c  $< 7\%$  foram significativamente maiores nos grupos que utilizaram empaglifozina (31-42%) comparado ao grupo placebo (-21%). O uso de 10 e 25 mg de empaglifozina reduziu significativamente ( $p < 0,01$ ) a dose de insulina diária (entre -9 e -11%,  $p < 0,01$ ) e o peso dos pacientes (-2,4 a -2,5%) quando comparados com o placebo. Não foi observado um aumento dos episódios de hipoglicemia em relação ao placebo.

Já em dois outros estudos duplo-cegos, a introdução de canaglifozina (por 52 e 18 semanas) em 1382 e 283 pacientes, respectivamente, que utilizavam insulina administradas em múltiplas doses reduziu os valores de HbA1c entre -0,62% e -0,82% (com doses de 100 mg) e 0,73% e 0,93% (com doses de 300 mg). Nesses pacientes, também se observou uma redução significativa do peso corporal ( $p < 0,01$ ) em relação a um grupo de 690 e 145 pacientes controlados com placebo.<sup>32,33</sup>

Finalmente, um estudo realizado em 808 pacientes com DM2, utilizando altas doses de insulina com controle glicêmico inadequado demonstraram, após 108 semanas de acompanhamento, uma melhora do controle glicêmico (HbA1c entre -0,6% e -0,8%) nos grupos que utilizavam 2,5, 5 e 10 mg de dapaglifozina em comparação ao grupo placebo (-0,4%). Nos grupos que utilizaram a dapaglifozina também foi observada uma redução significativa do peso corporal em relação ao grupo que utilizou placebo sem aumento dos episódios de hipoglicemia.<sup>34</sup>

Em todos estudos o efeito colateral relevante foi o aumento de casos de infecções urogenitais em fases mais precoces do tratamento.

## Considerações finais

O TC de insulina com ADO possibilita controle comparável ou até superior ao uso isolado de insulina, especialmente quando é administrada em uma única dose diária. O TC com metformina teria como potencial vantagem a obtenção de melhor controle glicêmico associado a menor ganho de peso e menor risco de hipoglicemia, mas pode ter como desvantagem a maior dificuldade posológica, complicando a aderência ao tratamento. Em comparação com a monoterapia com insulina, o TC pode reduzir o requerimento diário de insulina. O TC com uma dose noturna de insulina pode auxiliar o clínico a vencer a resistência do paciente ao uso desse hormônio. O emprego do tratamento combinado de incretinomiméticos com outros agentes antidiabéticos orais constitui uma opção potencialmente efetiva para a obtenção de melhor controle glicêmico, especialmente em pacientes diabéticos obesos, por promover perda ou manutenção do peso corporal.

Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
As complicações crônicas do diabetes podem ser evitadas ou retardadas por meio da manutenção do bom controle glicêmico	<b>A</b>
O DM2 é uma doença de característica progressiva, de modo que, com o evoluir da afecção, é necessária a introdução de insulino-terapia	<b>A</b>
Em pacientes em monoterapia e especialmente no uso combinado de metformina, sulfonilureias e tiazolidenidonas em falência pancreática secundária, a introdução da insulina noturna ( <i>bedtime</i> ) possibilitaria menor ganho de peso e menos episódios de hipoglicemia e maior receptividade à introdução da insulino-terapia	<b>B</b>

(continua)

Quadro 1 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O TC com sulfonilureias e metformina com insulina demonstrou um efeito poupador de insulina quando utilizava a sulfonilureia e menor ganho de peso quando se utilizava a metformina	<b>B</b>
O uso combinado de metformina com insulina, administrada em uma dose, mostrou menor risco de hipoglicemias noturnas	<b>C</b>
O uso combinado de incretinomiméticos possibilita, além de redução significativa da HbA1c, redução moderada do peso corporal do paciente	<b>A</b>
O uso de inibidores de DPP-4 resulta no estímulo da secreção da insulina e menor secreção de glucagon pancreático	<b>B</b>
O uso de inibidores do SGLT2 quando adicionado a insulino terapia reduz o nível de HbA1c, facilita o ganho de peso do paciente e pode reduzir a dose diária de insulina administrada	<b>A</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- UK Prospective Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes mellitus (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB *et al*. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35(6): 1364-1379.
- Peters AL, Davidson MB. Insulin plus sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Int Med*. 1991; 115(1): 45-53.
- Pugh JA, Davidson MB, Sawyer J *et al*. Is combination of sulfonylurea and insulin useful in NIDDM patients? A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1992; 15: 953-9.
- Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Int Med*. 1996; 156(3): 259-64.
- Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 758-67.
- Goudswaard NA, Furlong NJ, Valk GD *et al*. Insulin monotherapy versus combination of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 4:CD003418. DOI: 10.1002/14651858.CD003418.pub2.
- Goudswaard AN, Stolk RP, Zuitthoff P *et al*. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract*. 2004; 53: 393-9.
- Eskenes S, Kelsberg G, Hitchcock K. What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes? *J Clin Pract*. 2006; 55(11): 1001-3.
- Stehouwer MHA, DeVries JH, Lumeij JA *et al*. Combined bedtime insulin-daytime sulfonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycemia rate – A randomized trial. *Met Res Rev*. 2003; 9: 148-52.
- Olsson PO, Lindstrom P. Combination-therapy with bedtime NPH insulin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2002; 28(4 Pt 1): 272-7.
- Kvapil M, Swatklo A, Hildenberg C *et al*. Biphasic aspart insulin 30 plus metformin and effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8: 39-48.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3080-6.
- Garber A J. Benefits of combination therapy of insulin and oral agents. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1781-2.
- Van Gaal IF and Leeuw IH. Rationale and options for combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2002; 46(Suppl 1): M44-50.
- Strowing SM, Aviles-Santa ML, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1691-8.
- Raz I, Stranks S, Filipczak R *et al*. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy an 18-week randomized open label study. *Clin Ther*. 2005; 27: 1432-43.
- De Luis DA, Aller R, Cuellar L *et al*. Effect of repaglinide addition to NPH insulin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1844-5.
- Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV *et al*. Repaglinide versus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1685-90.
- Black C, Donnelly P, McIntyre L *et al*. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; 2: CD004654. DOI: 10.1002/14651858.CD004654.pub2.
- Amon RE, Lau J, Pitas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298(2): 194-206.
- Bosi E, Lucotti P, Setola E *et al*. Incretin based therapies in type 2 diabetes: a review of clinical results. *Diab Res Clinical Pract*. 2008; 828: S102-7.
- White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: Clinical trial data. *Am Pharm Assoc*. 2009; 4(Suppl 1): S20-40.
- Waugh N, Cummins E, Royle P *et al*. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2010; 14: 36DOI: 10.3310/hta14360.
- Fakhoury WKH, Corinne LeReun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes pharmacology. 2010; 86: 44-57.
- Barnett A. linagliptin: a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor with unique place in therapy. *Adv Ther*. 2011; 28(6): 447-59.
- Riddle MC, Forst T, Aronson R *et al*. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care*. 2013 Sep; 36(9): 2497-503.
- Riddle MC1, Aronson R, Home P *et al*. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established

- basal insulina: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care*. 2013 Sep; 36(9): 2489-96.
29. Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2012; 5: 165-74.
  30. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses and no increased hypoglycemia with empaglifozin added to tritrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes *Diabetes care* 2014; 37:1815-23.
  31. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Broedl UC, Woerle HJ. Impact of empaglifozin added to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double blind, placebo controlled trial. *Obesity and Metabolism* 2015 jun 4 ( in print).
  32. Rosenstock J, Matthews DR, Dessai M, Capuano G, Miniger G, Canotcahavel W. Impact of Canaglifozin added-on to insulin and metformin in type 2 diabetes a study of Canvas Trial Poster presented at ADA Meetings, June 5-9, 2015, Boston.
  33. Neal B, Petrovic V, de Zeeum D, Mohaffey K, Fulcher G, Ways K, Desai M, Shaw W, Capuano G, Alba M, Jiang J Efficacy and safety of canaglifozin, an inhibitor of sodium-glucose transporter 2. When used in conjunction with insulin therapy in type 2 diabetes *Diabetes Care* 2015;38- 403-11.
  34. Wilding JPH, Woo V, Rohwedder, Sugg J, Parikh Dapaglifozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years *Diabetes Obesity and metabolism* 2104 ;16:124-36.

# Uso de Antiagregantes Plaquetários

## Introdução

Embora o diabetes *mellitus* (DM) seja um distúrbio metabólico, também é considerado, atualmente, uma doença vascular. Trata-se, portanto, de uma síndrome dismetabólica cardiovascular (A).<sup>1</sup> A doença arterial coronariana (DAC) é uma causa importante de óbito nos EUA e o DM ocupa lugar de destaque, visto que, em cerca de 25% dos pacientes diabéticos, a primeira manifestação de DAC é o infarto de miocárdio (IM) ou a morte súbita (A).<sup>2</sup> Quando ocorre o primeiro infarto, a sobrevida dos indivíduos diabéticos é bem menor. O diabetes é, portanto, um equivalente da DAC, pois confere um alto risco para novo evento coronariano dentro de 10 anos, em razão da frequente associação aos múltiplos fatores de riscos cardiovasculares.

Além de incapacitação e morte prematura, pelas complicações decorrentes de aterosclerose e trombose vascular, a doença cardiovascular (DCV) no paciente diabético cursa com hospitalização mais prolongada. Indivíduos com diabetes tipos 1 (DM1) e 2 (DM2), homens ou mulheres, têm risco aumentado em duas a quatro vezes para DAC, acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica (DAP)(A).<sup>3</sup> A presença de DAP sintomática é um marcador para doença aterosclerótica sistêmica e para eventos coronarianos e cerebrovasculares. A prevalência de DAP nos pacientes diabéticos em comparação com os não diabéticos é muito alta e, no idoso, é ainda maior. O risco aumentado de complicações cardiovasculares no indivíduo diabético, além de ser independente de outros fatores de risco (p. ex, hipertensão, obesidade, dislipidemia, tabagismo etc.) pode ser considerado como o somatório de todos esses fatores (A).<sup>4</sup> Os vários sistemas que mantêm a homeostase, decorrente de um equilíbrio normal, assegurando uma delicada estabilidade entre fatores pró-trombóticos e mecanismos fibrinolíticos, rompem-se no diabetes, atingindo a integridade e a funcionalidade dos vasos, favorecendo um acentuado estado pró-trombótico e levando à trombose vascular (A).<sup>5</sup> A agregação espontânea das plaquetas (AEP) está ausente, ou raramente é observada em indivíduos saudáveis, enquanto está presente em adultos com angina instável, IM, diabetes, dislipidemia, estresse emocional e em exercícios físicos extenuantes. A aterosclerose acelerada observada nas pessoas diabéticas é atribuída, em parte, à hiper-reatividade das plaquetas (B).<sup>6</sup>

## Tratamento

Vários ensaios clínicos têm demonstrado forte evidência da importância do tratamento precoce e agressivo dos múltiplos

fatores de risco das DCV, a fim de reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade de pacientes diabéticos.

Além de um tratamento intensivo, visando à melhora do estado glicêmico, da pressão arterial e dos lipídios, recomenda-se o uso de medicamentos que bloqueiem a agregação plaquetária. Vários agentes antiplaquetários avaliados são capazes de atuar no estado pró-trombótico, tanto na prevenção primária quanto na secundária. No entanto, menos da metade dos pacientes diabéticos está tirando proveito do emprego dos antiagregantes plaquetários como tem sido recomendado.

De acordo com vários pesquisadores, costuma ser aceito que as plaquetas, nos indivíduos diabéticos, desempenham importante papel, pois são hipersensíveis *in vitro* aos agentes agregantes. O mecanismo mais importante é o aumento da produção de tromboxano A2 (TXA2), que atua como poderoso agregante plaquetário e vasoconstritor. Alguns desses antiagregantes têm sido usados para bloquear a síntese de TXA2 e, entre eles, estão em destaque: o ácido acetilsalicílico (AAS), a ticlopidina e o clopidogrel (D).<sup>7</sup> O inibidor da fosfodiesterase III, cilostazol com efeitos antiplaquetário, antitrombótico e vasodilatador, é, às vezes, adicionado ao esquema terapêutico, principalmente em pacientes com resistência ou intolerância à aspirina e/ou ao clopidogrel.

## Ácido acetilsalicílico

### Prevenções secundária e terciária

O benefício do uso de AAS nas prevenções secundária e terciária de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos e não diabéticos foi inicialmente documentado no início dos anos 1990, com a publicação do The Risk Group (A),<sup>8</sup> estudo duplo-cego, randomizado, placebo *versus* AAS 75 mg/dia, em que houve redução significativa no número de óbitos e infarto do miocárdio entre os pacientes tratados com AAS ( $p < 0,0001$ ), com mínimos efeitos colaterais e alta adesão ao tratamento. Tratamento com AAS também mostrou ser capaz de prevenir reoclusão coronariana após trombólise, de acordo com uma metanálise que incluiu 32 estudos com semelhantes dados demográficos, na qual a taxa de reoclusão em 419 pacientes tratados com AAS foi de 11% em comparação com 25% em 513 pacientes que receberam placebo ( $p < 0,001$ ) (A).<sup>9</sup>

O principal estudo que comprovou o poder protetor do AAS isoladamente ou associado à estreptoquinase na prevenção terciária de DCV foi o Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2), no qual 17.187 pacientes deram

entrada em 417 hospitais em até 24 h (mediana de 5 h) (A)<sup>10</sup> após o início de quadro sugestivo de infarto agudo do miocárdio (IAM), randomizados grupos placebo *versus* controles: (a) estreptoquinase intravenosa (1,5 MU em 1 hora); (b) AAS 160 mg/dia durante um mês; (c) ambas substâncias ativas (estreptoquinase e AAS); (d) nenhuma das substâncias ativas. Houve redução significativa na mortalidade vascular nas primeiras 5 semanas entre os pacientes alocados para AAS e estreptoquinase usados isoladamente: 791/8.592 (9,2%) entre aqueles alocados para infusão com estreptoquinase *versus* 1.029/8.595 (12%) entre os que receberam infusão de placebo, redução de 25% ( $p < 0,00001$ ); 804/8.587 (9,4%) de mortalidade vascular entre os pacientes alocados no grupo AAS *versus* 1.016/8.600 (11,8%) do grupo placebo oral, redução de 23% ( $p < 0,00001$ ).

A associação da estreptoquinase ao AAS foi significativamente melhor que qualquer um dos dois medicamentos usados isoladamente ( $p < 0001$ ), com redução de 42% no número de mortes por eventos cardiovasculares em comparação com o grupo de pacientes que não usaram qualquer uma das substâncias em estudo. A estreptoquinase foi associada a excessivo número de sangramentos que requereram transfusões sanguíneas (0,5 vs. 0,2%) e de hemorragia cerebral (0,1 vs. 0,0%), mas com menor número de AVC (0,6 vs. 0,8%). Neste número podem ter sido incluídas algumas hemorragias cerebrais não diagnosticadas; no entanto, mesmo assim, não houve aumento no número total de AVC (0,7% estreptoquinase vs. 0,8% infusão de placebo). O uso de AAS reduziu significativamente o número de reinfartos não fatais (1 vs. 2%) e eventos vasculares cerebrais (0,3 vs. 0,6%), não havendo aumento significativo na quantidade de hemorragias cerebrais ou sangramentos que requereram transfusões sanguíneas. Um excesso de reinfarto não fatal foi registrado quando a estreptoquinase foi usada isoladamente, mas esse efeito desapareceu quando o AAS foi adicionado. O grupo alocado para a combinação estreptoquinase/AAS teve significativamente menor número de reinfartos (1,8 vs. 2,9%) e de AVC (0,6 vs. 1,1%) quando em comparação com o grupo alocado para nenhuma das medicações.

Outro estudo importante em que se empregou o AAS foi o Antiplatelet Trialist Collaboration (APT). Esse estudo com metanálise foi realizado em homens e mulheres que tiveram IM, AVC, ataque isquêmico transitório ou história de DCV (cirurgia vascular, angioplastia, angina etc.). A redução de eventos vasculares foi de 25% em homens e mulheres, e não menos importante foi a diminuição do risco em pessoas diabéticas em comparação com as não diabéticas. Nesse estudo, a dose de AAS empregada variou entre 75 e 325 mg/dia, cuja eficácia foi igual à de altas doses (B).<sup>11</sup>

O Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), direcionado para prevenções primária e secundária nos indivíduos DM1 e DM2, entre homens e mulheres, com aproximadamente 48% de história positiva para DCV, revelou queda de 9,1% de eventos cardiovasculares nos usuários de AAS e de 12,3% nos de placebo. Nesse estudo randomizado, controlado com placebo e com duração de 5 anos, empregou-se AAS na dose de 650 mg/dia. Desses pacientes, 30% eram DM1, 84% estavam em uso de insulina e 83% tinham diabetes com duração de mais de 10 anos. Os exames laboratoriais revelaram hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 10% em 42% dos pacientes e 36% com níveis de colesterol > 240 mg/dl (B).<sup>12</sup>

Um longo estudo, o Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), comparou os efeitos do tratamento com AAS em 2.368 pacientes DM2 com doença coronariana com 8.586 não diabéticos. Cerca de 52% daqueles com diabetes e 56% dos não diabéticos usaram AAS. Após 5 anos de seguimento, verificou-se que os benefícios dos tratados com AAS mostraram-se maiores em relação aos dos não tratados. Quanto à mortalidade entre pacientes diabéticos e não diabéticos tratados com AAS, os percentuais foram, respectivamente, 10,9% contra 15,9%.

Levando-se em consideração todas as causas de morte, o percentual foi de 18,4 e 26,2%, respectivamente. Os autores concluíram que a significativa redução de morte verificada entre pacientes cardíacos e DM2 com DAC está relacionada com o emprego do AAS (A).<sup>13</sup>

A partir de 2007, a Associação Americana de Diabetes (ADA), a Sociedade Europeia para o Estudo de Diabetes (EASD) e a American Heart Association (AHA) passaram a publicar, nos seus Positions Statements, que o AAS em baixas doses (75 mg a 162 mg) deveria ser prescrito na prevenção secundária a todos os indivíduos com ou sem diabetes, caso não exista contraindicação ao seu uso. Essa recomendação se mantém até a presente data (A).<sup>14,16</sup>

## Prevenção primária

Trata-se do uso de AAS em indivíduos com diabetes, assintomáticos e sem história prévia de DCV. Vários estudos avaliaram a eficácia do AAS, em eventos cardiovasculares, em indivíduos assintomáticos sem história prévia de doença vascular. O estudo randomizado para prevenção primária US Physician Health Study (B),<sup>15</sup> que incluiu médicos com e sem diabetes, teve como objetivo a prevenção primária. O grupo dos pacientes sem diabetes revelou redução de 44% no risco de IM com emprego de baixas doses de AAS (325 mg em dias alternados) em comparação com o grupo placebo. No subgrupo dos médicos com diabetes houve redução de 4% nos pacientes tratados com AAS contra 10,1% no subgrupo.

Nos últimos anos, inúmeros estudos têm questionado os possíveis benefícios do uso do AAS na prevenção primária em pacientes com DM. Belch *et al.*, membros do Royal College of Physicians de Edimburgo, publicaram os resultados do Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Trial (POPADAD) sobre o uso do AAS em pacientes com diabetes e doença arterial periférica (DAP) assintomática (A).<sup>17</sup> O estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego avaliou a eficácia e a segurança do AAS 100 mg em comparação com placebo. Participaram do estudo 16 centros e foram incluídos 1.276 pacientes adultos com DM1 e DM2, de ambos os sexos, com idade  $\geq 40$  anos. A duração da pesquisa foi de 6,7 anos. Os autores concluíram que não houve evidência de benefício na prevenção primária de eventos cardiovasculares e morte com o uso de AAS; este, no entanto, se mostrou eficaz na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com DAP assintomática, com ou sem diabetes. Nesse estudo, o risco de hemorragia gastrointestinal pelo uso de AAS tornou-se relevante com o aumento da idade, assim como com a utilização contínua do medicamento.

Em 2008, foi publicado o maior estudo sobre o uso de AAS na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 (A),<sup>18</sup> o Japanese Primary Prevention of

Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial (JAPD), conduzido em 163 instituições médicas japonesas e que incluiu 2.539 pacientes com DM2, com idade entre 30 e 85 anos, randomizados para dois grupos de tratamento (AAS 81 mg a 100 mg *versus* não AAS). Não houve benefício no objetivo primário do estudo, que foi a combinação dos seguintes eventos: morte súbita, óbitos por qualquer causa, óbitos por doenças coronarianas, cerebrovasculares ou aórticas, IAM, angina instável, AVC isquêmicos e hemorrágicos, ataques isquêmicos transitórios e doenças vasculares aórticas e periféricas não fatais, com  $p = 0,16$ ; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,8 (0,58 a 1,1).

Os objetivos secundários predefinidos foram mortes decorrentes de AVC e DAC, que tiveram, no entanto, redução significativa no grupo AAS em comparação com o não AAS ( $p = 0,0037$ ; IC 95%: 0,1 [0,01 a 0,79]). Para outros objetivos secundários, como o número de eventos coronarianos, cerebrovasculares e doenças vasculares periféricas, o tratamento com AAS não trouxe benefício. No subgrupo de pacientes com idade superior a 65 anos tratados com AAS, houve redução significativa no número total de eventos ( $p = 0,047$ ; IC 95%: 0,68 [0,46 a 0,99]). Nesse estudo, o AAS foi bem tolerado, ocorrendo leve aumento de sangramentos gastrintestinais, mas sem significância estatística; enquanto o número de AVC hemorrágicos foi semelhante nos dois grupos, tratados e não tratados com AAS.

Estudo observacional do Swedish National Diabetes Register<sup>19</sup> analisou os benefícios e riscos do uso de aspirina em pacientes com DM2 sem doença cardiovascular prévia: 4.608 pacientes em uso de aspirina baixa dose e 14.038 sem aspirina. Não houve benefício cardiovascular ou mortalidade no uso de aspirina. Surpreendentemente, ocorreu aumento no número de eventos coronarianos fatais/não fatais no grupo aspirina (*hazard ratio* [HR] 1,19 [IC 95% 1,01 a 1,41]  $p = 0,04$ ). O aumento de eventos associados à aspirina foi visto ao analisar mulheres separadamente: HR 1,41 (IC 95% 1,07 a 1,87),  $p = 0,02$  e HR 1,28 (IC 95% 1,01 a 1,61)  $p = 0,04$  para doença coronariana e doença cardiovascular, respectivamente, mas não no sexo masculino quando os números foram analisados separadamente. Houve tendência ao aumento de sangramento associado à aspirina,  $n = 157$ ; HR 1,41 (IC 95% 0,99 a 1,99). Tais dados reforçam o uso mais restritivo de aspirina em pacientes com DM2 sem doença cardiovascular prévia.

## Estudos em andamento

O Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) é um estudo em andamento, patrocinado pelo British Heart Foundation, com término previsto para final de 2017 envolvendo mais de 15 mil pacientes com diabetes (ambos os tipos 1 e 2) sem doença cardiovascular conhecida objetivando riscos e benefícios do uso da aspirina (100 mg/dia) e/ou ômega-3 (1 grama) na prevenção primária de eventos cardiovasculares.<sup>20</sup> Um segundo estudo em andamento é o Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) que examinará os potenciais benefícios do uso de aspirina, em baixa dose, na prevenção não apenas de eventos cardiovasculares, mas também de certos cânceres e demência em indivíduos de ambos sexos acima de 65 anos.<sup>21</sup>

A ADA e AHA, diante dos novos dados referentes ao uso do AAS na prevenção primária de DCV, posicionaram-se conjuntamente com um novo documento exigindo maior cautela

com relação ao emprego desse medicamento (B).<sup>22</sup> Nessa publicação, foi incluída uma metanálise de nove trabalhos randomizados, na qual o AAS reduziu o número de eventos coronarianos em 9% e a quantidade de AVC em 15%. Contudo, essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Os autores avaliam que o AAS pode conferir aumento adicional no número de sangramentos gastrintestinais na ordem de um a cinco episódios por 1.000 pacientes portadores de diabetes anualmente. Com base no balanço entre riscos e benefícios, os autores desse documento firmaram as seguintes recomendações para o uso de AAS na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes:

- O uso de AAS em baixas doses (75 a 162 mg/dia) deve ser considerado para pacientes com risco de DCV > 10% na ausência de fatores de risco para sangramento. Este grupo inclui a maioria dos homens portadores de diabetes com idade superior a 50 anos e mulheres acima dos 60 que tenham, no mínimo, outro fator de risco cardiovascular significativo (tabagismo, hipertensão, dislipidemia, história familiar de DCV prematura ou albuminúria) (C)
- O AAS não é recomendado para pacientes com baixo risco cardiovascular (risco de DCV em 10 anos < 5%), em homens com diabetes abaixo dos 50 anos de idade e mulheres com menos de 60 anos que não tenham qualquer outro fator de risco cardiovascular (C)
- O AAS pode ser considerado para aqueles pacientes com diabetes em risco intermediário (risco para DCV em 10 anos entre 5 e 10%), grupo que incluiria pacientes mais jovens e aqueles mais velhos sem outros fatores de risco
- O uso de AAS é contraindicado em pacientes menores de 21 anos devido ao risco de síndrome de Reye.

Os autores deste posicionamento das três sociedades recomendam que essas recomendações têm como base evidências inconclusivas (recomendação classe Ia com nível de evidência B). As taxas de eventos nos estudos randomizados têm sido muito baixas para levar a estimativas precisas dos efeitos do AAS e muitas das recomendações se baseiam em análises de subgrupo. Além disso, o benefício adicional do AAS em pacientes que usam estatina e apresentam outros fatores que reduzem riscos ainda não está bem claro. Dois grandes estudos em andamento, o Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D),<sup>23</sup> da Itália, e o ASCEND, do Reino Unido, deverão adicionar mais dados sobre o uso profilático do AAS.

Até que novos estudos esclareçam com mais detalhes o uso de AAS em diferentes subgrupos de pacientes com diabetes, a nossa recomendação é que os médicos devam seguir basicamente as novas orientações, usando concomitantemente, no entanto, o seu julgamento clínico e tentando sempre individualizar a conduta com base na relação risco-benefício, conservando em mente que, em se tratando de diabetes, não existe uma única conduta que sirva para todos os pacientes.

Em caso de contraindicação ao uso de AAS, outros fármacos devem ser considerados, como ticlopidina, clopidogrel ou cilostazol.

## Ticlopidina

A ticlopidina (Plaquetar<sup>®</sup>, Ticlid<sup>®</sup>, Ticlopidina<sup>®</sup>) bloqueia o difosfato de adenosina (ADP), que induz à agregação plaquetária. Na metanálise do estudo APT verificou-se que, com a ticlopidina, houve redução significativa dos eventos vasculares. Em comparação com o AAS, não ficou claro que ela seja superior ou inferior nos seus efeitos. Como eventos colaterais gastrointestinais, contam-se: dispepsia, flatulência, náuseas e vômitos, que são leves e controláveis. O maior inconveniente da ticlopidina é o risco de neutropenia, o que obriga a um controle periódico pelo hemograma. A dose mais usada é de 250 mg, 2 vezes/dia.

## Clopidogrel

Considerado o substituto do AAS em caso de alergia, o Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>, Iscovert<sup>®</sup>) bloqueia a ativação das plaquetas pelo ADP (por meio da inibição da ligação dos agonistas pelos receptores das plaquetas), que induz à agregação plaquetária. No estudo Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) (clopidogrel 75 mg/dia vs. AAS 325 mg/dia), o clopidogrel mostrou-se ligeiramente mais efetivo na redução de eventos cardíacos. Quanto ao emprego dos inibidores das glicoproteínas (GP IIb-IIIa) plaquetárias após a síndrome coronariana aguda (SCA) e a intervenção coronariana percutânea (ICP), observou-se grande redução na incidência de eventos cardíacos adversos. Uma possível explicação é que os antagonistas da GP IIb-IIIa abciximabe, tirofiban e eptifibatide inibam a ligação do fibrinogênio nas plaquetas dos pacientes diabéticos (D).<sup>24</sup> A dose preconizada é de 75 mg/dia.

## Cilostazol

A exemplo do cilostazol, pode substituir o AAS ou até mesmo o próprio clopidogrel na prevenção de eventos cardiovasculares, atuando por meio da inibição da fosfodiesterase II na dose de 200 mg/dia. Estudos<sup>25,26</sup> demonstram o efeito clínico e *in vivo* (inibidor da microagregação plaquetária) em pacientes com diabetes com resposta inadequada ao ácido acetilsalicílico e ao clopidogrel.

## Conclusão

A DAC é uma causa importante de óbito nos EUA e o diabetes ocupa lugar de destaque, visto que em aproximadamente 25% dos diabéticos, a primeira manifestação de DAC é o IM ou a morte súbita.

A agregação espontânea das plaquetas está ausente ou raramente é observada em indivíduos saudáveis, enquanto está presente em adultos com angina instável, IM, diabetes, dislipidemia, estresse emocional e exercícios físicos extenuantes.

As plaquetas, nos diabéticos, são hipersensíveis, *in vitro*, aos agentes agregantes. O mecanismo mais importante é o aumento do TXA<sub>2</sub>.

Vários antiagregantes plaquetários avaliados são capazes de atuar na prevenção do estado pró-trombótico, e menos da metade dos pacientes diabéticos está tirando proveito do seu emprego.

Alguns estudos avaliaram a eficácia do AAS em indivíduos sem diabetes e com DM1 e DM2, entre homens e mulheres,

nas prevenções primária e secundária para redução de eventos cardiovasculares. A dose de AAS empregada variou entre 75 e 325 mg/dia, sendo que a dose menor tem eficácia igual à de altas doses.

Antagonistas do receptor P2Y<sub>12</sub> associados ao AAS podem ser utilizados por pelo menos 1 ano após episódio de síndrome coronariana aguda.<sup>27</sup>

Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O diabetes ocupa lugar de destaque como manifestação importante na doença arterial coronariana (DAC)	<b>A</b>
É geralmente aceito, de acordo com vários pesquisadores, que o ácido acetilsalicílico, nos diabéticos, tem importante papel como antiagregante plaquetário	<b>D</b>
Os vários estudos, incluindo pesquisas e metanálise, indicam que ácido acetilsalicílico é eficaz na prevenção secundária nos eventos cardiovasculares em diabéticos; no entanto, o benefício na prevenção primária é restrito a alguns subgrupos	<b>B</b>
A dose de ácido acetilsalicílico recomendada varia entre 75 mg e 325 mg/dia	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med.* 1998; 105(1A): 775-825.
- Mazzone T. O papel da tomografia computadorizada por feixe de elétrons para mensuração da aterosclerose da artéria coronária. *Current Diabetes Reports – Latim America.* 2004; 3: 230-6.
- Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2181-8.
- Pahor M *et al.* New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 32(Suppl, 2): 518-23.
- Mudaliar S. Intense management of diabetes mellitus: role of glucose control and antiplatelet agents. *Journal of Clinical Pharmacology.* 2004; 44: 414-22.
- Gabbianelli R *et al.* A new method to evaluate spontaneous platelet aggregation in type 2 diabetes by cellfacts. *Clinica Chimica Acta.* 2003; 329: 95-102.
- American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care.* 2004; 27(Suppl. 72-7).
- The Risk Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet.* 1990; 336: 827-30.
- Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *JACC.* 1992; 19: 671-7.
- ISIS-2 Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral



- aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988; 2(8607): 349-60.
11. Antiplatelet Trialists's collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J*. 1994; 308: 81-106.
  12. ETDRS investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes *mellitus*: early treatment in diabetic retinopathy study report. *JAMA*. 1992; 288:1292-300.
  13. Harpaz D *et al*. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate infarction Prevention Study Group. *Am J Med*. 1998; 105(6): 494-9.
  14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 2015; 38 (1): S49-S57.
  15. Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. *N Engl J Med*. 1989; 321: 129-35.
  16. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in People with Diabetes Mellitus. A Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007; 115(1):114-26.
  17. Belch J *et al*. The Prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008; 337: 1840.
  18. Ogawa H *et al*. Low-dose aspirin for primary prevention for atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes (JAPD Trial). *JAMA*. 2008; 300(18): 2134-41.
  19. Ekstrom N. Aspirin treatment and risk of first incident of cardiovascular diseases in patient with type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ*. 2013; 3e002688.
  20. British Heart Foundation. ASCEND: A study of cardiovascular events in diabetes. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend>. Acesso em: 5 de agosto.
  21. Schnell O, Erbach M, Hummel M. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2012; 9: 245-55.
  22. Pignone M *et al*. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010; 121: 2694-701.
  23. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V *et al*. ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials*. 2007; 8: 21.
  24. Keating FK *et al*. Augmentation of inhibitory effects of glycoprotein IIb-IIIa antagonists in patients with diabetes. *Trombosis Research*. 2004; 113: 27-34.
  25. Ferreiro JL, Ueno M, Desai B *et al*. Impact of aduvunctive cilostazol *versus* high maintenance dose of clopidogrel in suboptimal responder with diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(1): 105-6.
  26. Araki S, Matsuno H, Koya D *et al*. Cilostazol attenuates spontaneous microaggregation of platelet in type 2 diabetic patients with insufficient platelet response to aspirin. *Diabetes Care*. 2013; 36: e-92-3.
  27. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM *et al*. American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(Suppl.): e637S-e668S.

# Tratamento de Crianças e Adolescentes com Diabetes Mellitus Tipo 1

## Introdução

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma condição de incidência aproximada de 0,5 novo caso/100.000 habitantes/ano com um pico de incidência na adolescência, mas com forte viés de aumento de incidência em crianças < 5 anos. Por muito tempo, achou-se que as complicações do diabetes *mellitus* (DM) fossem determinadas geneticamente, sem relação com o tipo e a qualidade do controle metabólico instituído. Apenas há pouco mais de uma década, quando os resultados do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) vieram a público, compreendeu-se que grande parte das complicações do paciente diabético devia-se a um mau controle metabólico (A).<sup>1,2</sup> Além disso, em um estudo pós-DCCT, verificou-se que os benefícios de um controle glicêmico mais estrito se mantinham por mais tempo, estabelecendo definitivamente a necessidade de se controlar, da melhor maneira possível, desde o diagnóstico, os parâmetros glicêmicos de todo paciente diabético (A).<sup>3</sup>

O manuseio do paciente diabético pediátrico é diferente do que geralmente se faz em adultos, mesmo para um grau idêntico de insulinopenia. O crescimento físico e a maturação nessa fase da vida tendem a modificar as respostas físico-patológicas do diabetes, bem como seu tratamento (D).<sup>4</sup>

Como o DM1 caracteriza-se por insuficiente produção de insulina, o tratamento medicamentoso depende da reposição desse hormônio, utilizando-se esquemas e preparações variados e estabelecendo-se “alvos glicêmicos” pré e pós-prandiais para serem alcançados.

Desde a descoberta da insulina, em 1921/1922, pelos canadenses Frederick Banting, o professor, e Best, Collip e MacLeod, seus alunos, e desde o dramático sucesso da sua utilização no famoso caso do adolescente Leonard Thompson, em 1922, que a insulina passou a salvar milhares de vidas ao redor do mundo. Essa insulina, no entanto, de ação rápida e com a necessidade de várias aplicações por dia, causava lipodistrofias, reações alérgicas e efeitos colaterais, deixando clara a necessidade de evoluir. Após a descoberta da estrutura molecular da insulina, ela se tornou, na década de 1960, a proteína mais estudada do mundo. Da protamina, a protamina zinco, a proteína neutra Hagedorn (NPH) e a insulina humana, chegamos às insulinas sintetizadas no DNA bacteriano ou de leveduras e, atualmente, temos os análogos de insulina.

A primeira delas, a lispro, em 1996, foi a primeira insulina a trocar uma molécula de prolina e lisina nas posições 28 e

29 da cadeia B da insulina. Em 1999, a insulina asparte, outro análogo de ação rápida, substituiu a prolina pelo ácido aspártico na posição 28 da cadeia B. Essas insulinas conseguiram diminuir o tempo de ação da insulina regular, bem como a duração do seu efeito, aproximando-se da ação fisiológica da insulina humana produzida pelo pâncreas. Em 2001, outra revolução na história da insulina consistiu na descoberta e no lançamento, nos EUA, da insulina glargina, com absorção e duração de ação mais lentas que a insulina NPH, possibilitando uma redução dramática na ocorrência das hipoglicemias.

Obteve-se essa mudança de perfil de ação pela troca da asparagina por glicina na posição 21 da cadeia B e adição de duas moléculas de arginina na posição 30, também da cadeia B. Depois dela, está a glulisina, na qual a lisina substitui o ácido aspártico na posição B3 e a glicina ocupa o lugar da lisina na posição B29. Na sequência, temos a insulina detemir, na qual se adicionou uma cadeia de ácidos graxos no resíduo lisina na posição 29 da cadeia B, o que possibilitou sua ligação à albumina. Essas duas insulinas possibilitaram menor variabilidade de absorção e de ação e prolongamento da ação. A Figura 1 reproduz as mudanças realizadas para se obter cada um dos análogos de insulina citados anteriormente.

Recentemente, foi lançado no Brasil um análogo de insulina basal, a degludeca, que é produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de DNA recombinante. A degludeca tem um diácido de carbono-16 agregado ao monômero de insulina através de um espaçador ácido gamaglutâmico e é solúvel em uma fórmula de fenol-zinco, possibilitando duração de ação que é o dobro da insulina glargina. No diabetes *mellitus* tipo 1, os ensaios clínicos de terapêutica com degludeca (administrados todos os dias à mesma hora) apresentaram taxas 34 e 25% inferiores de hipoglicemia noturna confirmada em comparação com insulina detemir e insulina glargina, respectivamente.<sup>5,6</sup>

Com essas novas e modernas insulinas, e com o conhecimento dos seus diferentes mecanismos e tempos de ação, foi possível então evoluir a terapia insulínica com a finalidade de se obter a maneira mais próxima de reproduzir a secreção fisiológica da insulina. Surgia, nesse momento, a terapia basal-*bolus*. Para a correta aplicação do esquema basal-*bolus*, é fundamental o conhecimento do mecanismo e tempos de ação das insulinas atualmente disponíveis no Brasil, conforme demonstrado no Quadro 1.

Além disso, um planejamento alimentar, um programa de atividade física regular e um programa educacional completam

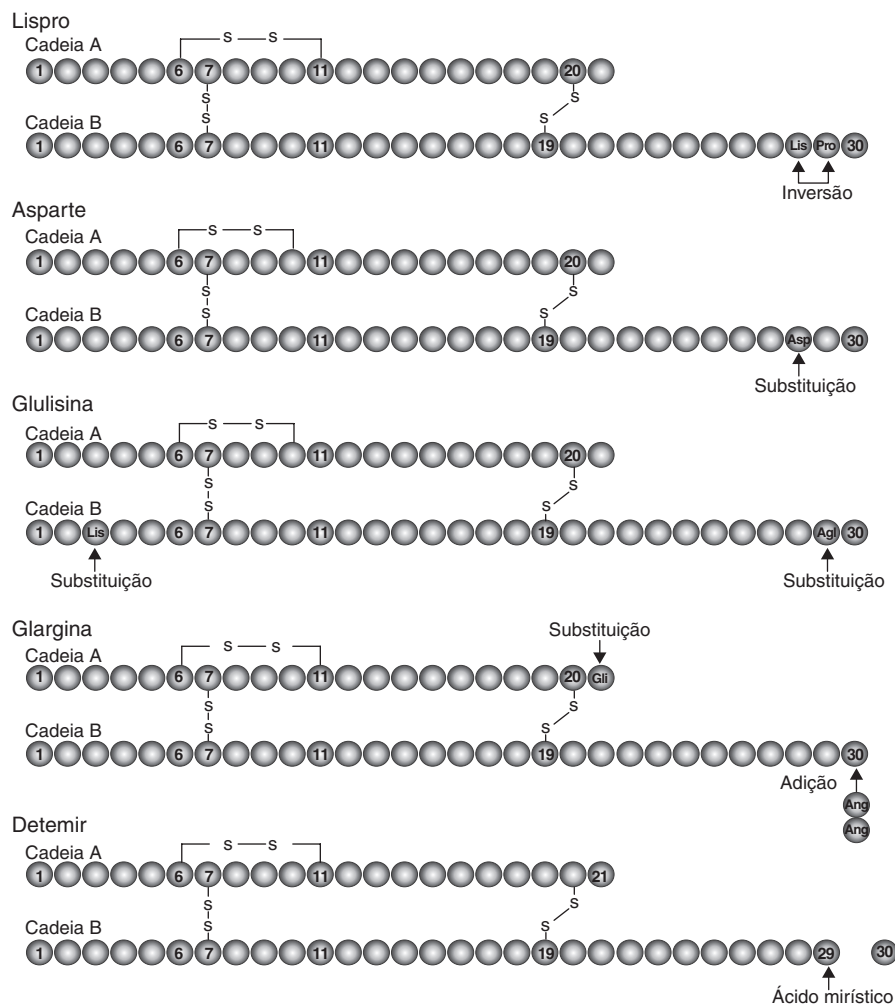


Figura 1 Mudanças nas seqüências dos aminoácidos dos análogos lispro, asparte, glulisina, glargina e detemir. Adaptada de Hirsh; Pawlic-Renar *et al.*

Quadro 1 Principais tipos de insulina | Início, pico e duração total de ação.

Tipo de insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração de ação
Análogos de ação curta (asparte, glulisina e lispro)	5 a 15 min	30 min a 2 h	3 a 5 h
Insulina regular	30 min a 1 h	2 a 3 h	5 a 8 h
Insulina NPH	2 a 4 h	4 a 10 h	10 a 18 h
<b>Análogos de ação longa</b>			
Detemir	1 a 3 h	6 a 8 h	18 a 22 h
Glargina	2 a 4 h	Nenhum	20 a 24 h
Degludeca	21 a 41 min	Nenhum	42 h
<b>Pré-misturas</b>			
Lispro 25% + NPL 75%	< 15 min	1 a 4 h (duplo)	10 a 16 h
Lispro 50% + NPL 50%	< 15 min	1 a 4 h (duplo)	10 a 16 h
Asparte 30% + NPA 70%	< 15 min	1 a 4 h (duplo)	10 a 16 h
Regular 30%+ NPH 70%	30 min a 1 h	3 a 12 h (duplo)	10 a 16 h

NPL: protamina neutra lispro; NPA: protamina neutra asparte; NPH: protamina neutra Hagedorn.

o elenco do tratamento, sendo imprescindível uma cooperação muito estreita do trio “equipe médica-familiares-paciente” (D).<sup>7</sup>

Cerca de 30 a 50% dos pacientes com DM1 fazem a apresentação do quadro em cetoacidose diabética (CAD) (D),<sup>4</sup> uma condição clínica de grave desarranjo metabólico, que deve ser tratada em ambiente hospitalar. O tratamento da CAD,

assunto de outra Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), não será discutido neste capítulo; será abordado, no entanto, o tratamento do paciente já estabilizado.

Um primeiro aspecto a ser discutido é se o paciente diagnosticado como portador de DM1 deve ser tratado em casa ou no hospital. A resposta a essa pergunta depende da gravidade do

quadro inicial (excluindo-se, como mencionado anteriormente, a CAD, cuja gravidade recomenda sempre um tratamento hospitalar), das possibilidades materiais de um tratamento domiciliar, do grau de compreensão por parte dos familiares e da facilidade de contato com a equipe médica. Uma vez que se tenha condição de tratar o paciente em casa, várias são as vantagens: redução de reinternações, melhor controle glicêmico, maior bem-estar e conforto para o paciente (D).<sup>8</sup> É evidente que, para implementar um tratamento domiciliar, um estreito e fácil contato com a equipe de saúde é imprescindível. Os que advogam a internação (e em alguns serviços ela se prolonga por até 3 semanas) defendem que um período de treinamento intensivo do paciente e de seus familiares ajuda muito no controle posterior da doença. No Reino Unido, 96% das crianças diagnosticadas em 1988 foram internadas (B),<sup>9</sup> contrastando com a experiência de Cardiff, na qual uma equipe composta de um endocrinologista pediátrico, dois enfermeiros especializados em diabetes, um nutricionista pediátrico e um psicólogo clínico cobria uma área de 250 milhas quadradas, com uma população de 128 mil crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade). Os pacientes que não estavam em CAD começavam um esquema de duas aplicações diárias de insulina, com o suporte do enfermeiro especializado em diabetes. Um programa de educação era ministrado, com visitas diárias dos enfermeiros. A orientação alimentar era oferecida pelo nutricionista e havia facilidade de comunicação do paciente e/ou familiares com os membros da equipe (D).<sup>8</sup>

O “fator médico” influenciava mais pacientes negros em comparação com os brancos e pacientes com idades acima de 65 anos comparados com os de menos de 65 anos, respondendo por 5% da variação da hemoglobina glicada (HbA1c) (B).<sup>10</sup>

## Estratégias de tratamento do diabetes mellitus

Quando nos vemos diante de uma doença crônica como o DM e nos propomos a tratar o paciente por longo período de tempo, é necessário ter em mente uma estratégia, um plano de ação que deverá ser posto em prática e modificado sempre que evidências clínicas e/ou laboratoriais impuserem tal modificação. Em primeiro lugar, o tratamento deverá impedir que ocorram descompensações agudas como cetoacidose diabética (característica, mas não exclusiva, do DM1). Além disso, deve-se possibilitar que nossos pacientes levem uma vida o mais próximo possível à de uma pessoa não diabética, sem correr riscos de descompensações.

Se esses objetivos forem alcançados, será apenas o início de nossa estratégia de controle do DM, visto que nosso objetivo passa a ser evitar complicações a longo prazo, tão temidas nesse tipo de doença. Surge a necessidade de algum tipo de monitoramento que não se baseie exclusivamente na abordagem clínica, mas em algum parâmetro mais sensível. Portanto, o monitoramento constante dos níveis glicêmicos tem se mostrado uma arma poderosa para que possamos fazer “correções de rumo” no tratamento, ajustando doses de insulina e esquemas alimentares, com o objetivo maior de evitar e até mesmo reverter complicações. Nesse caso, objetivamos uma glicemia média (refletida pela HbA1c) adequada, glicemia de jejum e pós-prandiais adequadas e uma pequena “variabilidade glicêmica” (B).<sup>11</sup>

As bases do tratamento do DM se fundamentam em tentativa de normalização do perfil metabólico (que implica o uso de insulina no DM1), estímulo à atividade física regular e orientação alimentar. Devemos estar atentos, pois incorremos em vários equívocos ao tratar pacientes diabéticos com reposição insulínica: o primeiro deles é o local de administração, periférico em relação ao fígado, que faz com que a insulinemia sérica seja atingida antes da insulinização hepática (não nos esqueçamos de que a insulina liberada pelo pâncreas chega ao fígado em altas concentrações, insulinizando-o efetivamente e bloqueando sua produção glicêmica). Além disso, em vez de a insulina ser liberada após a ingesta alimentar (como no indivíduo não diabético), no paciente diabético, “programamos sua insulinização na suposição de que ele fará todas as suas refeições”. Isso se complica especialmente na criança, que frequentemente recusa o alimento e corre o risco de hipoglicemias sérias.

A disponibilidade atual de insulinas de ação ultrarrápida (lispro, asparte, glulisina) faz com que esse problema seja resolvido; ou seja, quando temos dúvidas se a ingestão alimentar será a prevista (caso típico de crianças), administramos a dose de insulina após o término da refeição. As curvas de absorção dessas insulinas, por apresentarem início de ação muito rápido (10 a 15 min) e por alcançarem picos em pouco tempo (45 a 90 min), possibilitam que, mesmo administradas após a refeição, ainda se consiga controlar adequadamente a absorção alimentar e a consequente elevação glicêmica (B).<sup>12</sup>

Os adolescentes que costumam apresentar esquemas alimentares que fogem à rotina também ficam sob risco de hipoglicemias graves se não fizerem suas refeições em horários adequados e se não tiverem grande motivação e conhecimento para cientificar-se dos riscos que tal comportamento pode acarretar. Os locais de absorção de insulina oferecem diferentes curvas absorptivas, na dependência da vascularização local, do grau de atividade muscular da região em que a insulina foi aplicada, de modo que cada paciente e cada local de aplicação possam apresentar um pico insulinêmico em hora diversa da que supomos “teoricamente”.

De modo geral, pretende-se que o paciente diabético esteja insulinizado todo o tempo, o que bloqueia a lipólise e a produção hepática de glicose e melhora sobremaneira seu controle metabólico. Períodos sem insulina efetiva são a causa de oscilações glicêmicas amplas, acrescentando um fator de resistência à insulina que a própria hiperglicemia propicia. No DCCT, os objetivos glicêmicos pré e pós-prandiais eram muito rígidos, procurando-se fazer com que não ocorressem grandes oscilações glicêmicas, no chamado “tratamento intensivo do DM”. Nesse programa, as glicemias pós-prandiais não deveriam exceder 180 mg/dL, a glicemia de jejum deveria estar em faixa de normalidade (80 a 120 mg/dL) e as demais glicemias pré-prandiais não deveriam exceder 140 mg/dL. O trabalho envolveu pacientes maiores que 13 anos de idade e, como poderia ser esperado, foi triplicado o número de eventos hipoglicêmicos (A).<sup>1,2</sup> No entanto, não se pode negar os efeitos benéficos nas complicações do DM, particularmente na retinopatia, mostrando claramente que essas complicações dependem do nível de controle glicêmico que se obtém no tratamento.

Outro dado curioso obtido pela “releitura” do DCCT é que, mesmo em pacientes que tiveram elevação da hemoglobina glicada, os que pertenciam ao grupo de tratamento intensivo

apresentavam menos complicações, o que leva a crer que a “variabilidade glicêmica”, que nesse grupo intensivo era menor, foi realmente a responsável pela redução do índice de complicações, e não a hemoglobina glicada (A).<sup>13</sup>

Nos pacientes pediátricos portadores de DM1, é importante o bom controle glicêmico *versus* a incidência de hipoglicemias. O medo excessivo de hipoglicemias leva a um mau controle e conduz o paciente a complicações precocemente (D).<sup>14</sup> Nenhum médico, familiar ou, sobretudo, o paciente diabético gosta de hipoglicemia, mas essa é uma eventualidade potencialmente presente durante um tratamento que objetiva tanto quanto possível aproximar os níveis glicêmicos do paciente à normalidade.

Ao iniciar o tratamento no paciente diabético, que já saiu de seu quadro inicial de cetoacidose diabética (25% dos pacientes apresentam como primeira manifestação de seu DM a CAD) ou quando foi detectado por suspeita clínica, sem ter entrado em CAD, focamos basicamente os seguintes aspectos: esclarecimento da doença a pacientes e familiares, orientação alimentar, programa regular de atividade física e insulino terapia.

## Esclarecimento da doença ao paciente e a seus familiares

O esclarecimento deve ser feito na tentativa de diminuir o forte impacto que um diagnóstico de DM causa sobre os pacientes. Essa orientação inicial faz com que o paciente e seus familiares entendam os objetivos do tratamento, o que se pretende com os esquemas propostos e como podemos monitorar os resultados obtidos. Essa primeira orientação deve possibilitar que o paciente e os familiares sejam capazes de administrar insulina adequadamente e monitorar os níveis glicêmicos, reconhecer sinais e sintomas de hipoglicemia e agir para normalizar a situação. Preencher esses requisitos é a condição para o tratamento domiciliar do DM.

## Orientação alimentar

Não há requisição nutricional específica para a criança diabética, a não ser aquela requerida para um adequado crescimento e desenvolvimento. Portanto, a palavra “dieta”, que traz consigo um sentido de “proibição”, deve ser abolida. O plano alimentar implica evitar açúcares refinados, de absorção rápida, e que se institua uma alimentação equilibrada do ponto de vista de conteúdo de hidratos de carbono (50 a 60%), proteínas (15%) e gorduras (30%), o que acaba propiciando uma alimentação de alta qualidade e que deveria ser consumida por todos, diabéticos ou não, visto que é muito mais saudável que a maioria dos esquemas alimentares consumidos por nossas crianças “não diabéticas”. A ingestão calórica segue a regra de Holiday:

- 100 kcal/kg até 10 kg de peso corpóreo
- $1.000 + (\text{kg} - 10) \times 50$  em crianças com massa entre 10 kg e 20 kg
- $1.500 + (\text{kg} - 20) \times 20$  em crianças com mais de 20 kg.

Um aumento de 10 a 20% no cálculo calórico é justificado se a atividade física for mais intensa. Estimula-se o consumo de fibras, mediante ingestão de legumes, verduras e frutas (D).<sup>4</sup>

A contagem de carboidratos oferece um resultado bastante objetivo e facilita o cálculo da dose de insulina a ser administrada antecedendo cada refeição. Em geral, para cada 10 g a 20 g de carboidratos, administramos 1 U de insulina (“*bolus* de refeição”). Uma regra simples para esse cálculo é a divisão de 500 pela quantidade de insulina utilizada durante o dia. Por exemplo, se a criança recebe 20 U de insulina/dia, podemos estimar que, para cada 25 g de carboidrato, devemos administrar 1 unidade de insulina ( $500/20 = 25$ ). No entanto, trata-se de um cálculo inicial, que pode e deve ser modificado se ele não se mostrar adequado ao paciente. Para que se considere esse cálculo adequado, a glicemia 2 h após a refeição não deve diferir por mais que 20 a 30 mg/dℓ da glicemia pré-prandial (D).<sup>15</sup> Alguns pacientes têm cálculos diferentes para diferentes horários do dia, visto que a sensibilidade à insulina varia durante o dia.

Se utilizarmos as insulinas ultrarrápidas (lispro, glulisina ou asparte), a dose total pode ser administrada imediatamente antes da refeição (como veremos a seguir, em alguns casos, podemos administrá-la após a refeição) ou se dispusermos de insulina R, 30 min antes da refeição.

Assim como administramos uma quantidade de insulina dependendo do consumo previsto de carboidratos, também devemos administrar insulina para correção das concentrações glicêmicas (“*bolus* de correção”). Esse cálculo é feito dividindo-se 1.800 pela quantidade diária de insulina e o resultado indica aproximadamente quanto de glicemia uma unidade de insulina é capaz de baixar. Assim, um paciente que esteja recebendo 20 U de insulina por dia consegue baixar 90 mg/dℓ ( $1.800/20$ ) para cada 1 unidade de insulina que receba.

## Programa regular de atividade física

Auxilia muito tanto no aspecto emocional como propiciando bem-estar físico e melhora do equilíbrio metabólico. Durante a atividade física, um paciente adequadamente insulinizado reduz seus níveis glicêmicos devido à facilitação da entrada de glicose na célula muscular. No entanto, é necessário lembrar que exercício físico não substitui insulina; ou seja, se um paciente diabético está com seu nível glicêmico elevado, a prática de atividade física não será válida, visto que, como ele não está adequadamente insulinizado, sua glicemia subirá ainda mais. De acordo com a Associação Americana de Diabetes, não é necessário impedir a realização de exercício com base simplesmente na hiperglicemia, desde que o paciente esteja assintomático e que os níveis de cetona na urina e/ou no sangue estejam negativos.<sup>16</sup>

O exercício físico pode aumentar a incidência de hipoglicemia sem sintomas clínicos (*hypoglycemia unawareness*); parece que a liberação de cortisol durante o exercício físico bloqueia a resposta neuroendócrina à hipoglicemia (A).<sup>17</sup> Nesses casos, devido à relativa imprevisibilidade da prática de exercícios físicos, o paciente deve ser orientado a reduzir sua dose de insulina antecedendo um programa de atividade física, assim como a ingestão de carboidrato periodicamente durante as atividades de longa duração. O monitoramento da glicemia capilar deve ser realizado horas após a atividade, pois o risco de hipoglicemia não está limitado somente ao momento da atividade, mas a períodos após a mesma.

Como é recomendado para todas as crianças, aquelas com diabetes ou pré-diabetes devem ser encorajadas a realizar pelo menos 60 min de atividade física todos os dias, incluindo atividades aeróbicas de intensidade vigorosa e atividades de fortalecimento osteomuscular em, pelo menos, três desses dias.

## Insulinoterapia

Vários têm sido os esquemas de administração de insulina e cada um deles tem a sua “lógica” particular, de modo que faremos uma exposição do que consideramos básico para o controle, mas deixamos claro que os esquemas devem ser adaptados à vida do paciente (e não o oposto: adaptar o paciente ao nosso esquema preferido de administração de insulina). Otimizar o controle glicêmico mediante um esquema aceitável para a criança e para a família, sem elevar muito os riscos de hipoglicemia e de ganho de peso é um notável desafio para todos que lidam com crianças e adolescentes diabéticos.

Em uma fase inicial do DM, em que ainda há reserva pancreática para a produção de insulina, os esquemas de uma única administração de insulina ao dia podem funcionar, mas acreditamos que tal procedimento acelere a exaustão das ilhotas e que, desde o início, pelo menos duas administrações de insulina ao dia são recomendáveis. Na verdade, esse tem sido o tratamento padrão do DM há muito tempo. Se a opção inicial for duas doses ao dia, poderemos administrar a primeira dose de insulina N pela manhã, antes do desjejum, associada ou não à insulina R ou lispro/asparte/glulisina, e a segunda dose antes de dormir, um esquema conhecido e aplicado há muito tempo (D).<sup>18,19</sup> Nesse aspecto, por muito tempo, acreditou-se que a administração de insulina N deveria ser antes do jantar, supondo-se que o pico de insulinemia ocorreria no café da manhã. O que ocorre, no entanto, é que doses de insulina N dadas antes do jantar frequentemente fazem seu pico no meio da noite, com risco de hipoglicemia e, de certo modo, estamos contrariando a fisiologia normal de produção de insulina, em que na primeira metade da noite os níveis de insulinemia são mais baixos, elevando-se na segunda metade (fenômeno do alvorecer).

Com a disponibilidade de insulinas “sem pico”, damos preferência a esse tipo (glargina, detemir, degludeca) para termos um basal estável. Podemos iniciar com uma dose ao dia, mas, especialmente com a detemir, frequentemente necessitaremos de duas administrações diárias. Com esse tipo de insulina, temos menos hipoglicemias (particularmente as noturnas) e menos ganho de peso.

As insulinas glargina e glulisina podem ser usadas em crianças acima de 6 anos; a lispro, em crianças acima de 3 anos; e a detemir e a asparte, em crianças acima de 2 anos. A degludeca atualmente não está aprovada para uso pediátrico.<sup>20</sup> Com relação às necessidades diárias de insulina, há variabilidade entre os pacientes, mas podemos tomar alguns dados como base de início da terapêutica e ajustá-las a partir do monitoramento glicêmico. No início do quadro de DM, a necessidade diária de insulina está em torno de 0,7 U/kg. Após a estabilização inicial, devido a uma produção residual de insulina pela célula betapancreática, essa necessidade pode reduzir-se a 0,4 a 0,6 U/kg/dia. Ao final do primeiro ano de DM, geralmente é preciso 1 U/kg/dia e, na puberdade, um novo aumento da

necessidade graças à ação de hormônios sexuais (contrarreguladores e antagonistas da ação da insulina) pode levar a dose diária a 1,5 U/kg. Passada a puberdade, novo declínio tende a ocorrer (D).<sup>21</sup>

Esquema de múltiplas injeções diárias de insulina: nesse esquema, pode-se utilizar insulina R (regular) 30 min antes de cada refeição ou lispro/asparte/glulisina imediatamente antes, associada a uma insulina basal (N em várias doses ao dia, glargina, degludeca ou detemir), o que implica 4 a 5 administrações de insulina ao dia. Por um lado, esse esquema possibilita maior flexibilidade alimentar, mas, por outro, implica número elevado de injeções, nem sempre com boa aderência do paciente. Em algumas situações, é interessante o uso da R que, por ter ação mais prolongada, pode insulinizar o paciente para o lanche da manhã (tão comum nas escolas) e, dada antes do almoço, pode cobrir o lanche da tarde. Essa aparente vantagem da R deve, no entanto, ser pesada contra o risco maior de hipoglicemia (D).<sup>15</sup> Outra opção é o uso de duas doses de NPH (pela manhã e ao dormir) e doses de R ou lispro/asparte/glulisina antes do almoço e do jantar. Eventualmente, pode-se misturar R ou lispro/asparte/glulisina com NPH no desjejum. Em certos casos, pode-se aumentar o número de doses de NPH para três ou quatro ao dia, tentando oferecer um “basal” mais constante de insulina. Nesse aspecto, as insulinas “sem pico” (glargina, degludeca ou detemir) levam vantagem, pois uma ou duas administrações diárias mantêm um basal bastante constante e satisfatório.

Deve-se ter sempre presente, no entanto, que não é o número de aplicações de insulina que determina melhor ou pior controle metabólico, mas a maneira como os dados são interpretados, e correções são feitas nos esquemas instituídos. Nosso objetivo é um bom controle metabólico e não um número específico de injeções de insulina ao dia. Há estudos mostrando que não há associação entre o número de injeções diárias de insulina e a HbA1c (B).<sup>22</sup>

Com a disponibilidade de insulinas sem pico (glargina/degludeca/detemir), uma dose diária (eventualmente duas) constitui o “basal” de insulina, com lispro/asparte/glulisina antes de cada refeição ou, em caso de imprevisibilidade de ingestão alimentar (comum em crianças), imediatamente após a refeição. Apesar de as insulinas glargina e detemir apresentarem curvas de absorção muito semelhantes, um detalhe deve ser lembrado: na insulina detemir, há uma cadeia lateral de ácido graxo que promove a formação de hexâmeros no local de injeção, retardando a absorção. A ligação à albumina fica aumentada, prolongando ainda mais a sua ação, mas resulta em menor disponibilidade molar, indicando que as doses devem ser cerca de 30% superiores às doses de N usadas previamente (A)<sup>23</sup> (B).<sup>24</sup> Por outro lado, parece haver menor variação intraindividual com o uso de detemir em comparação com a insulina glargina e a insulina NPH (A).<sup>25</sup>

Independentemente de qual seja o esquema escolhido, no entanto, deve ficar claro que o que se pretende é manter o paciente insulinizado o tempo todo. Quando se trabalha com insulina lispro/asparte/glulisina, a duração de ação é menor (3 h), de modo que há maior probabilidade de períodos de subinsulinização no caso de não se fornecerem pelo menos duas doses de insulina NPH por dia ou uma insulina do tipo glargina/degludeca/detemir.

Quanto às curvas de absorção de insulina, há uma notável variação individual, dependendo do local de aplicação, da dose aplicada (doses maiores duram mais tempo) e tipo de insulina utilizada. Se teoricamente achamos que determinada preparação insulínica dura 5 h (insulina R), dependendo do local de aplicação e da atividade muscular na região de aplicação, pode ocorrer que esse tempo seja muito modificado: o local de absorção mais rápida é o abdome, seguido por braço, coxa e nádegas, nessa ordem. Uma injeção realizada na coxa seguida de esforço físico que implique os músculos da coxa (p. ex., jogar futebol) fará com que a curva de absorção se abrevie e o pico ocorra em tempo anterior ao “teórico”, e a duração total de ação daquela dose de insulina se encurta. Um programa de rotação do local de aplicação pode manter as curvas de absorção mais constantes e possibilitar que sejam obtidas conclusões mais seguras com relação à eficácia das doses. Não injetar insulina em áreas cicatríciais, lembrar que a temperatura ambiente pode afetar a circulação e, portanto, afetar a absorção, manter uma distância de pelo menos dois dedos (2,5 cm) entre um local de injeção e outro são detalhes que podem influenciar os resultados glicêmicos do paciente (D).<sup>26</sup> Da mesma maneira, as insulinas “sem pico” não devem ser misturadas a outras insulinas (R, asparte, lispro, glulisina).

## Tratamento intensivo do diabetes mellitus do tipo 1

O tratamento intensivo do DM1 consiste em múltiplas doses de insulina, com monitoramento frequente dos níveis glicêmicos e mudanças no esquema, de acordo com os resultados. É importante lembrar que os resultados positivos mostrados pelo DCCT se mantiveram mesmo após o término do estudo e, embora, após 1 ano do término do estudo, os pacientes do grupo intensivo e do convencional apresentassem níveis equivalentes de hemoglobina glicada, os efeitos de redução de complicações se mantiveram até 12 anos após o término do estudo. O Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (EDIC) mostrou que, após 12 anos, havia redução de 40 a 60% nas complicações macrovasculares no grupo tratado intensivamente no DCCT (A)<sup>3</sup> (D).<sup>15</sup>

Podemos instituir o tratamento intensivo com o uso de múltiplas doses de insulina (MDI), em geral associando uma insulina de ação intermediária (N, glargina, degludeca, detemir) a insulinas de ação ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina) às refeições. Com as insulinas sem pico (glargina, degludeca e detemir), o basal pode ser obtido com uma ou duas injeções diárias, sempre associadas ao uso de insulina ultrarrápida às refeições. Parece haver vantagem em fazer-se o basal de insulina com uma preparação sem pico (tipo glargina, degludeca ou detemir) em relação à insulina N (A).<sup>27</sup>

Alternativamente, podemos instituir o tratamento intensivo com o uso de bombas de infusão de insulina (CSII – *continuous subcutaneous insulin infusion*), no qual a única insulina utilizada é a ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina). A bomba de infusão de insulina constitui-se no mais fisiológico meio de administração de insulina no sistema basal-*bolus* e mais proximamente simula o padrão de secreção de insulina pela ilhota pancreática. Ela possibilita maior flexibilidade na

administração de insulina e reduz a variabilidade glicêmica, quando corretamente utilizada.

Apesar das grandes variações individuais e da necessidade de ajustes, podemos supor que 40 a 50% da dose diária total de insulina seja necessária para o basal e os outros 50 a 60% são divididos antes de cada refeição, constituindo-se nos *bolus* que evitam as excursões glicêmicas pós-prandiais. O tratamento intensivo do diabetes visa oferecer a reposição insulínica mais fisiológica possível e o denominamos terapia basal-*bolus*.

## Terapia basal-*bolus* | Conceito

A terapia basal-*bolus* consiste no regime de aplicação intensiva de insulina, na tentativa de mimetizar a secreção pancreática fisiológica da insulina, na qual a insulina basal, de longa ação, é aplicada com a finalidade de oferecer insulina durante as 24 h do dia, incluindo os períodos entre as refeições e todo o período noturno. Ela deve perfazer 40 a 50% do total de insulina diário. Já a insulina *bolus* consiste na aplicação das insulinas de ação rápida a cada refeição, com a finalidade de oferecer a cobertura insulínica semelhante à oferecida pela liberação de insulina pancreática que ocorre a cada refeição. Essa insulina deve perfazer de 50 a 60% do total de insulina diária (10B). Esse esquema de tratamento do diabetes melhora o controle glicêmico e a diminuição das complicações crônicas e agudas do diabetes.

A terapia basal-*bolus* requer também automonitoramento intensivo, antes das refeições, 2 h após as refeições e antes de dormir. Os ajustes da insulino terapia são melhores quanto melhor o automonitoramento da glicemia e o correto uso da informação obtida.

A terapia basal-*bolus* pode ser realizada com múltiplas aplicações de insulina feitas por seringas, canetas aplicadoras ou, ainda, pelos sistemas de infusão contínua de insulina (SICI).

## Vantagens

O esquema basal-*bolus* de tratamento possibilita maior flexibilidade quanto aos horários das refeições, maior facilidade de cobertura insulínica de diferentes quantidades de alimentos ingeridos mediante possibilidade de mudanças das doses ante a contagem de carboidratos e reduz significativamente a necessidade de o paciente ingerir alimentos entre as refeições para evitar hipoglicemias, situação muito comum nas terapias convencionais de insulina.

A terapia basal-*bolus* também diminui a incidência de hipoglicemias graves e hipoglicemias noturnas, quando comparada com a insulino terapia convencional, além de oferecer vantagens quanto ao menor ganho de peso. Está também relacionada com diminuição de complicações agudas e crônicas e prevenção de micro e macroangiopatias.

## Quando iniciar a terapia basal-*bolus* | Transição do paciente

A terapia basal-*bolus* pode ser iniciada diretamente ao diagnóstico; no entanto, na maior parte das vezes, no Brasil, esse início da terapia ocorre a partir da transição do esquema convencional de insulino terapia com as insulinas NPH e regular.

Ao iniciarmos diretamente a terapia basal-*bolus*, a dose de insulina inicial pode variar de acordo com a idade e a situação clínica do paciente. A dose total inicial costuma ser de 0,2 a 0,5 U/kg/dia de insulina, mas essas doses podem ser menores em casos de lactentes e/ou em diagnósticos precoces e sem cetocidose e de 0,1 a 0,4 U/kg/dia na fase de lua de mel e chegar a 0,7 a 1 U/kg/dia nos quadros de diabetes já estabelecidos e até 1,5 U/kg/dia na fase da puberdade e adolescência.

Essa dose total pode ser iniciada dividindo-se 50% do total calculado em insulina basal e a outra metade dividida a cada refeição, sob a forma de insulina *bolus*, respeitando a regra de 1 unidade de insulina para cada 15 g de carboidrato ingerido (Medical Management of Type 1 Diabetes, 2008, ADA) ou utilizando o esquema de Renner *et al.*, no qual pacientes abaixo de 27 kg utilizariam 1 unidade para cada 20 g de carboidrato, e mudando a reação de cobertura conforme o peso, como demonstrado no Quadro 2.

Dividir 500 pela dose total de insulina diária é outra estratégia para determinar com maior precisão a relação de dose de insulina por grama de carboidrato. Por exemplo, uma criança que utiliza 25 unidades de insulina ao dia (500/25) deve utilizar 1 unidade de insulina para cada 20 g de carboidrato ingerido.

Como podemos então migrar das insulinas NPH e regular para a terapia basal-*bolus* com os análogos de insulina?

O início da insulina de longa ação em substituição à insulina deve considerar uma redução de 20 a 30% da dose de NPH anteriormente. No caso de uso da glargina e degludeca, em uma aplicação diária; e no caso da detemir, de 1 a 2 aplicações ao dia. O início de uma aplicação ao dia deve ser o esquema preferencial para ambas as insulinas, e a divisão de uma segunda dose, quando necessária, deve ser realizada após a evidência de necessidade de extensão da duração da cobertura basal, quando esta não atinge as 24 h.

## Como corrigir hiperglicemias

Na insulino terapia basal-*bolus*, usamos a determinação do fator de sensibilidade (FS), o qual pode ser traduzido pelo valor de glicemia que será diminuído com a aplicação de uma unidade de insulina ultrarrápida. Utiliza-se a fórmula 1.800/dose total de insulina diária para determinar esse valor. Por exemplo, um paciente diabético que utiliza uma dose total de 60 unidades de insulina ao dia (1.800/60 = 30) terá então um fator e sensibilidade de 30; ou seja, 1 unidade de insulina glulisina, por exemplo, terá a capacidade de diminuir em 30 mg/dℓ a glicemia do paciente.

Nesse caso, pode-se entregar ao paciente uma tabela pronta para correção de hiperglicemia, estabelecendo a glicemia-alvo. Se for estabelecida, por exemplo, a meta de 100 mg/dℓ, o Quadro 3, a seguir, apresenta exemplo com fator de sensibilidade (FS) igual a 30.

Quadro 2 Modo alternativo para o cálculo de *bolus* de refeição.

Peso corporal (kg)	1 U/carboidrato (g)
27	20
50	15
73	12
100	7

Quadro 3 Orientação para correção da hiperglicemia conforme o fator de sensibilidade.

Valor da glicemia	Acrescentar
> 130 mg/dℓ	+1 unidade
> 160 mg/dℓ	+2 unidades
> 190 mg/dℓ	+3 unidades
> 220 mg/dℓ	+4 unidades
E assim por diante...	

Para a realização de uma conta mais precisa, também é possível utilizar a fórmula do *bolus* de correção (BC). Esse *bolus* de correção leva em consideração a glicemia atual do paciente, a glicemia desejada e o fator de sensibilidade, como demonstrado a seguir:

$$BC = \frac{\text{Glicemia encontrada} - \text{glicemia desejada}}{\text{Fator de sensibilidade}}$$

Por exemplo, no caso do paciente com glicemia encontrada de 280 mg/dℓ, no qual você deseja corrigir a glicemia para 100 mg/dℓ, no mesmo paciente do exemplo anterior com um fator de sensibilidade de 30.

$$BC = \frac{280 - 100}{30} = \frac{180}{30} = 6 \text{ unidades}$$

Portanto, no caso exemplificado, utilizaríamos 6 unidades de insulina ultrarrápida para corrigir uma hiperglicemia de 280 mg/dℓ em um paciente com fator de sensibilidade de 30.

É importante ressaltar que o fator de sensibilidade e a contagem de carboidratos podem ser determinados de modo diferente a cada horário do dia, considerando-se as variações fisiológicas do ritmo circadiano do ser humano, nas quais geralmente há maior resistência insulínica, que se inicia no final da madrugada e se estende pelo período da manhã. Essa resistência insulínica tende a diminuir com o passar do dia e a necessidade de insulina geralmente pode ser menor no período vespertino e noturno.

## Dificuldades e erros mais comuns na terapia basal-*bolus*

A terapia basal-*bolus*, seja com múltiplas aplicações de insulina ou por sistemas de infusão contínua de insulina, é, sem dúvida, a maneira mais fisiológica de se tratar o paciente diabético. Algumas dificuldades, no entanto, podem surgir no controle glicêmico.

### Não aplicação de insulina durante as refeições

Uma das situações mais comuns é observada quando o paciente come alimentos fora dos horários habituais e não realiza a cobertura insulínica. Isso geralmente leva a uma hiperglicemia que se acumula durante o dia até a noite, obrigando o paciente a realizar correções com doses maiores de insulina ultrarrápida, aumentando a variabilidade glicêmica. Muitos pacientes, devido à não cobertura de refeições, acabam aumentando as quantidades de insulina basal, desequilibrando a relação correta entre o basal e o *bolus*.



## Desequilíbrio da relação basal-bolus

A relação adequada da quantidade de insulina basal e insulina *bolus* deve ser de 40 a 50% de insulina basal e 50 a 60% de insulina *bolus*. A maioria dos pacientes, ou por sua própria conta ou por falta de orientação adequada, acaba aumentando progressivamente a quantidade de insulina basal, em detrimento da insulina de ação rápida. Quando a insulina basal está muito elevada, a sensibilidade à ação da insulina ultrarrápida fica alterada, facilitando a ocorrência de hipoglicemias após a aplicação de doses relativamente baixas de insulina *bolus*, e também pode levar à ocorrência de hipoglicemia, sobretudo em horários de jejum prolongado, de madrugada e ao praticar exercício físico. Assim, é fundamental que, a cada consulta médica, o profissional de saúde verifique junto ao paciente a relação da quantidade de insulina basal e de insulina *bolus*, reajustando-as quando necessário.

## Introdução equivocada da segunda dose de insulina basal

Raramente, ao utilizarmos a insulina glargina, será necessária a introdução da segunda dose de insulina. Na maioria das vezes, a glicemia matinal elevada traduz a falta de cobertura correta das refeições, a não utilização de insulina rápida para cobrir carboidratos ingeridos fora das refeições principais e situações de maior variabilidade glicêmica não compensadas de modo adequado. No caso de insulina detemir, é observada situação semelhante, mas o seu mecanismo de ação requer uma segunda dose, mas nunca sem antes se esgotar e corrigir as situações de erro previamente citadas.

## Automonitoramento da glicemia capilar inadequado

O automonitoramento da glicemia capilar é um dos pilares que fundamentam e dão suporte à terapia basal-*bolus*. Muitos pacientes deixam de realizar a glicemia capilar em horários fundamentais para o ajuste da terapia insulínica. A medição glicêmica ao acordar nos oferece uma noção da correta cobertura de insulina basal. O monitoramento antes das refeições possibilita, de modo correto, a aplicação da dose de insulina *bolus*, assim como a correção de hiperglicemias. A realização da glicemia capilar 2 h após determinada refeição nos possibilita verificar se o fator de sensibilidade e o da relação insulina-carboidrato estão realmente corretos. A utilização de um diário glicêmico é de fundamental importância, e muitos pacientes tendem a utilizar somente a glicemia do momento para tomar atitudes, não levando em consideração o histórico de tendências. *Softwares* em computadores e em *smartphones* podem ser usados em alternativa à resistência de alguns pacientes ao diário manual de glicemias.

## Educação em diabetes

A educação em diabetes é, junto ao automonitoramento, outro pilar de extrema importância no correto controle da doença e na obtenção de sucesso com a terapia basal-*bolus*. Aplicação em locais inadequados, utilização de técnicas incorretas para o manuseio e armazenamento da insulina, falta de

conhecimento nutricional e desconhecimento da técnica de contagem de carboidratos são fatores comumente relacionados com o insucesso da terapia. Uma equipe multidisciplinar com enfermeiro, psicólogo, nutricionista e educador físico ajuda o entendimento e o manejo mais adequados do diabetes. Na impossibilidade de atendimento com equipe multi e interdisciplinar, cabe ao médico abordar cada um desses assuntos e auxiliar o paciente para que tenha correta orientação para a melhor utilização dos meios disponíveis para a terapia do diabetes.

## Terapia insulínica em sistemas de infusão contínua de insulina

Em um estudo de Doyle *et al.* com 32 pacientes DM1, de 8 a 21 anos de idade, glargina em uma administração diária + aspartate antes de café da manhã, almoço e jantar foi comparada ao CSII. Houve redução de 8,1 para 7,2% na HbA1c após 16 semanas de tratamento no grupo CSII; ao passo que não houve mudança estatisticamente significante no grupo glargina (B).<sup>28</sup>

Ao comparar o esquema de MDI com CSII utilizando monitoramento glicêmico com sensor de glicose (CGMS – *continuous glucose monitoring system*), verifica-se leve vantagem do CSII em alcançar os alvos glicêmicos, sobretudo antes das refeições, em combinação a uma redução de hipoglicemias. Esse fato é altamente relevante, levando-se em consideração que, em crianças, a hipoglicemia pode ser um fator limitante para o tratamento intensivo (B)<sup>29</sup> (A)<sup>30</sup> (D).<sup>21</sup>

O uso de bombas de infusão de insulina (CSII) tem se mostrado eficiente em crianças pré-escolares, escolares e em adolescentes. Em um estudo de crianças de 1 a 6 anos de idade, procurou-se avaliar em 15 delas o quanto era factível e o quanto havia de melhora nos controles glicêmicos com a CSII. Em todos os pacientes, o uso de bomba melhorou a qualidade de vida e mostrou-se factível e seguro, levando os autores a considerarem essa modalidade terapêutica opcional para esse grupo de pacientes (B).<sup>31</sup> Quanto aos resultados, há estudos mostrando que os controles não são melhores que o uso de múltiplas doses de insulina, em pré-escolares, de modo que a indicação deve ser feita considerando-se as preferências do paciente e da família, e não como um meio de melhorar os controles glicêmicos (A).<sup>31</sup> Já em pacientes de mais idade, incluindo adolescentes, o uso de CSII melhorou os controles glicêmicos, reduziu a frequência de hipoglicemias e melhorou a qualidade de vida (B).<sup>32</sup>

Com o advento das “bombas inteligentes”, opções quanto ao tipo de *bolus* de refeição (dependendo do tipo de alimento ingerido), o cálculo dos *bolus* de correção e de refeição e a avaliação da “insulina residual” (a insulina administrada previamente que ainda pode ter persistência de parte de sua ação) tornam os controles glicêmicos mais precisos. Bombas que “conversam” com o monitor contínuo de glicemia em tempo real abrem caminho para um “pâncreas artificial”, pelo qual, a partir da informação da glicemia, do total de carboidratos da refeição e da insulina residual, um algoritmo calcula (e libera) a dose necessária de insulina para aquele momento (D).<sup>15</sup>

Os “alvos glicêmicos” podem ser assim estabelecidos: 80 a 150 mg/dℓ antes das refeições e antes de dormir e, 2 h após as refeições, de 120 a 180 mg/dℓ (A).<sup>30</sup> Quanto à HbA1c, a Associação Americana de Diabetes recomenda que seja inferior a 7,5% para todas as faixas etárias (E).<sup>29</sup>

## Insulina ultrarrápida | Antes ou após a refeição?

Especialmente em crianças pequenas, há grande imprevisibilidade na quantidade de alimento ingerido em cada refeição, o que torna o uso de insulinas de ação rápida no pré-prandial motivo de preocupação sempre que a criança não consumir o que foi calculado para aquela dose de insulina. Dessa maneira, em algumas situações, é mais seguro administrar insulina ultrarrápida após a refeição, uma vez que já sabemos efetivamente o quanto a criança ingeriu. Jovanovic *et al.* estudaram o perfil glicêmico quando insulina asparte era dada antes ou logo após a refeição e concluíram que o perfil era melhor quando a administração era feita antes da refeição (B).<sup>33</sup> No entanto, cada caso deve ser avaliado individualmente e, muitas vezes, crianças muito imprevisíveis na sua alimentação beneficiam-se do uso pós-prandial.

## Pré-misturas | Quando usar?

Quando temos um paciente diabético estabilizado nas suas necessidades de insulina, em que não é preciso que haja grandes variações nas proporções de insulinas de ação intermediária (N ou L) e insulinas ultrarrápidas (lispro, asparte ou glulisina), o uso de pré-misturas passa a ser mais prático, havendo no mercado várias combinações de misturas (Quadro 1).

No entanto, não é incomum necessitarmos de combinações diversas das disponíveis no mercado e, às vezes, usamos mais insulina ultrarrápida do que N, o que não está disponível na forma de pré-mistura. Também há variações nas proporções utilizadas em cada refeição, de modo que, em nosso serviço, damos preferência às misturas feitas na própria seringa, utilizando a proporção desejada para aquele momento da administração. Lembrar novamente que insulinas do tipo glargina ou detemir não devem ser misturadas na mesma seringa com outras.

## Futuro das insulinas

Insulinas orais, dérmicas e *spray* bucal têm sido testados para tentar substituir as injeções. O desafio é desenvolver uma preparação que seja estável e consiga reduzir tanto a glicemia de jejum, a pós-prandial, a hemoglobina glicada e a variabilidade glicêmica.

Quadro 4 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Como grande parte das complicações do diabetes <i>mellitus</i> decorre de mau controle, é fundamental, desde o início do quadro, que se estabeleça um programa de controle rigoroso tentando alcançar os alvos glicêmicos adequados à idade da criança	<b>A</b>
Dos pacientes com DM1, 30 a 50% fazem sua apresentação em cetose diabética, exigindo controle rigoroso e, conforme a gravidade, internação para normalizar o quadro	<b>D</b>

(continua)

Quadro 4 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Apesar dos recursos disponíveis, nos EUA, onde há 20 milhões de diabéticos, o controle glicêmico ainda é pobre e o cuidado do paciente diabético é subótimo	<b>B</b>
O monitoramento constante dos níveis glicêmicos mostra-se uma arma poderosa para se obter um bom controle	<b>B</b>
O uso de insulina ultrarrápida é extremamente conveniente em crianças, visto que sua ingestão alimentar pode ser irregular e a administração pós-prandial de insulina consegue obter bom controle	<b>B</b>
Reduzida variabilidade glicêmica é fator de proteção no paciente diabético. Idealmente, a variabilidade glicêmica não deveria exceder 1/3 da média glicêmica, aceitando-se 1/2 como adequado	<b>A</b>
O tratamento intensivo do DM pode ser adequadamente implementado com insulina basal (detemir/degludeca/glargina) e <i>bolus</i> de ação ultrarrápida (lispro/asparte/glulisina)	<b>A</b>
O uso de bomba de infusão de insulina tem se mostrado eficiente em pré-escolares, escolares e adolescentes	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

1. Diabetes control and complications trial research group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
2. DCCT Research Group: the effects of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr.* 1994; 124: 177-88.
3. Diabetes control and complications trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr.* 2001; 139: 804-12.
4. Franzese A, Valerio G, Spagnuolo MI. Management of diabetes in childhood: are children small adults? *Clinical Nutrition.* 2004; 23: 293-305.
5. Rodbard HW, Gough S, Lane W *et al.* Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials. *Endocr Pract.* 2014; 20(4): 285-92.
6. BEGIN<sup>TM</sup> Clinical Trialists. Novo Nordisk A/S. Comparison of NN1250 plus insulin aspart with insulin detemir plus insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN<sup>TM</sup>). NN1250-3585: A trial investigating the efficacy and safety of NN1250 compared to insulin detemir in subjects with type 1 diabetes mellitus in a basal/bolus treatment regimen. U.S. National Institutes of Health, November 2013.

7. Della Manna T, Damiani D, Ditchekenian V *et al.* Diabetes mellitus na infância e adolescência. In: Setian N. Endocrinologia pediátrica – aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente. São Paulo: Sarvier, 2002; 195-229.
8. Lowes L, Gregory JW. Management of newly diagnosed diabetes: home or hospital? *Arch Dis Child.* 2004; 89: 934-7.
9. Lessing DN, Swift PFJ, Metcalfe MA *et al.* Newly diagnosed diabetes: a study of parental satisfaction. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 1011-3.
10. Tuerk PW, Mueller M, Egede LE. Estimating physician effects on glycemic control in the treatment of diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31: 869-73.
11. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1486-90.
12. Danne T, Aman J, Schober E *et al.* ANA 1200 Study Group. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2359-64.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HBA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1995; 44: 968-83.
14. Marrero DG, Guare JC, Vandagriff JL *et al.* Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: maladaptive or healthy response? *Diabetes Educ.* 1997; 23: 281-6.
15. Steck AK, Klingensmith GJ, Fiallo-Scharer R. Recent advances in insulin treatment of children. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8(Suppl 6): 49-56.
16. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2015. *Diabetes Care.* 2015; 38(Suppl. 1): S20-30.
17. Galassetti P, Mann S, Tate D *et al.* Effects of antecedent prolonged exercise on subsequent counterregulatory responses to hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280: E908-17.
18. Pupo AA, Ursich MJM, Rocha DM. Estratégia do tratamento do diabetes. *Rev Ass Med. Brasil.* 1986; 32: 208-12.
19. Sperling MA. Outpatient management of diabetes mellitus. *Pediatric Clin N Am.* 1987; 34: 919-34.
20. Wangnoo SK. Initiating insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015 Apr; 19(Suppl 1): S68-70.
21. Williams RM, Dunger DB. Insulin treatment in children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 440-6.
22. Vanelli M, Chiarelli F, Chiari G *et al.* Metabolic control in children and adolescents with diabetes: experience of two Italian Regional Centers. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999; 12: 403-9.
23. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I *et al.* Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of a long-acting, acylated insulin analogue. *J Pharm Sci.* 1997; 86: 1365-8.
24. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H *et al.* Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care.* 2001; 24: 296-301.
25. Heise T, Nosek L, Ronn BB *et al.* Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin Glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004; 53: 1614-20.
26. Lumber T. Tips for site rotation. *Diabetes Forecast.* 2004; 57: 68.
27. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S *et al.* Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabetic Medicine.* 2004; 21: 1213-20.
28. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT *et al.* A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1554-8.
29. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2015. *Diabetes Care.* 2015; 38(Suppl. 1): S70-6.
30. Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H *et al.* Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 677-84.
31. Shehadeh N, Battelino T, Galatzer A *et al.* Insulin pump therapy for 1-6 year old children with type 1 diabetes. *IMAJ.* 2004; 6: 284-6.
32. McMahon SK, Airey FL, Marangou KA *et al.* Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet Med.* 2005; 22: 92-6.
33. Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M *et al.* Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin Aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther.* 2004; 26: 1492-7.

# Tratamento de Pacientes Idosos

## Introdução

Para o tratamento de pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 com idade maior do que 65 anos, em especial aquelas com faixa etária superior a 75 ou 85 anos, deve-se lembrar de que não existem estudos clínicos robustos feitos especificamente neste grupo etário. Sendo assim, as recomendações que se seguem se apoiam em subanálises de trabalhos conduzidos em populações mistas, bem como no bom senso clínico necessário para a prática da endócrino-geriatria.

Os princípios básicos para diagnóstico e classificação de idosos com diabetes não diferem daqueles estabelecidos para indivíduos mais jovens. Por outro lado, no que diz respeito à definição das metas de tratamento bem como à escolha do agente terapêutico a ser utilizado é fundamental considerar aspectos que diferenciam tal população das demais faixas etárias. É preciso ter em mente a expectativa de vida do paciente em questão, comorbidades associadas, polifarmácia, capacidade de autocuidado, estrutura de apoio social e familiar bem como o risco associado a uma eventual hipoglicemia, maior frequência de eventos adversos e o custo das medicações antidiabéticas. A SBD preconiza uma meta de tratamento individualizada de acordo com as características listadas anteriormente, devendo-se encontrar um ponto de equilíbrio, evitando-se hipoglicemias frequentes, mas, ao mesmo tempo, sem ser permissivo demais com a hiperglicemia no idoso.

## Problemas associados ao envelhecimento que podem afetar o tratamento

### Envelhecimento cerebral

Alterações nas funções cognitivas ou mesmo demência, em qualquer grau e independentemente da etiologia, poderão influenciar os cuidados relacionados com a dieta, o tratamento farmacológico, o automonitoramento e a higiene pessoal (B).<sup>1</sup>

### Redução do glicogênio hepático

Em função de má nutrição e diminuição do apetite – situações clínicas frequentes no idoso, a reserva de glicogênio hepático poderá ficar comprometida, ocorrendo glicogenólise insuficiente, com consequente hipoglicemia (ou dificuldade de recuperação de uma hipoglicemia) e potencial lesão de órgãos vitais, principalmente cérebro e coração (C).<sup>2</sup>

## Catarata

A frequência de catarata na população idosa diabética é três vezes maior do que na população geral (A),<sup>3</sup> e, quando associada à retinopatia diabética, pode comprometer seriamente a acuidade visual, dificultando o uso de insulina ou mesmo de medicamentos orais.

## Doenças cardiovasculares

Episódios hipoglicêmicos podem precipitar eventos agudos de doença arterial coronariana (DAC) e doença cerebrovascular, frequentemente associadas ao diabetes (A).<sup>4-7</sup> Nessas situações, as metas de controle glicêmico devem ser menos rígidas (C).<sup>8,9</sup>

## Redução do potencial de sobrevivência

Deve-se tratar menos agressivamente pacientes idosos, principalmente aqueles com comorbidades que possam comprometer a duração e/ou a qualidade de vida, possibilitando dietas mais liberais, com medicamentos menos agressivos, menor rigor no monitoramento glicêmico e, conseqüentemente, metas glicêmicas flexíveis com glicemias a qualquer momento abaixo de 180 mg/dℓ e hemoglobina glicada (HbA1c) > 7% (C).<sup>9</sup>

## Tratamento

O tratamento do diabetes em idosos obedece aos mesmos princípios utilizados em faixas etárias mais jovens. Entretanto, o médico assistente deve estar atento a importantes particularidades, como dificuldade na diferenciação entre os tipos 1 e 2, diferenças nas metas de controle glicêmico e restrições ao uso de vários dos antidiabéticos orais (C).<sup>10</sup>

Uma das dificuldades enfrentadas pelo endocrinologista é determinar precisamente o tipo de diabetes, com óbvias implicações na escolha dos agentes terapêuticos. Aqueles com obesidade e outros estigmas da síndrome metabólica (dislipidemia e hipertensão) deverão ser catalogados como tipo 2 e tratados como tal. Pacientes magros com início súbito de hiperglicemia importante (> 300 mg/dℓ), perda de peso e anticorpos positivos (principalmente autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico [anti-GAD]) deverão ser diagnosticados como diabéticos do tipo 1 e tratados com insulina (A).<sup>11,12</sup> Felizmente, nos dias de hoje, com a melhora na expectativa de vida dos pacientes com DM1, observam-se

cada vez mais pessoas com DM1 que alcançam faixas etárias geriátricas. Estes indivíduos, muitas vezes, desenvolvem sobrepeso ou mesmo obesidade, e acaba coexistindo resistência à insulina no que se convencionou chamar de diabetes tipo 1 + 2.

## Objetivos do tratamento (metas)

As principais sociedades científicas internacionais (Associação Americana de Diabetes [ADA] e Associação Europeia para o Estudo do Diabetes [EASD]) não estabelecem metas glicêmicas específicas para a população idosa; entretanto, a maioria dos autores recomenda a individualização, levando-se em consideração diferentes fatores, como presença ou não de doenças que limitem a qualidade e/ou quantidade de potenciais anos de vida (câncer; miocardiopatia grave; insuficiências renal, hepática ou pulmonar; sequelas importantes de acidente vascular cerebral [AVC] etc.) e idade muito avançada, na qual o tempo de hiperglicemia não seria suficiente para desenvolver as complicações crônicas do diabetes. Limitações econômicas, sociais ou familiares podem inviabilizar esquemas terapêuticos complexos necessários para o controle glicêmico ideal. Nessas situações, seriam aceitáveis valores glicêmicos de jejum de até 150 mg/dl e pós-prandiais < 180 mg/dl. A análise crítica dos quatro principais estudos (United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS], Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation [ADVANCE], Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD] e Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]) sugere que a tentativa de controle glicêmico rigoroso em idosos, especialmente naqueles com enfermidades ateroscleróticas conhecidas, além de não prevenir eventos cardiovasculares, pode aumentar a mortalidade (ACCORD), possivelmente, mas não necessariamente por hipoglicemia (B).<sup>8,12-14</sup>

## Esquema terapêutico

Apesar de as principais sociedades científicas recomendarem metformina associada a mudanças nos hábitos de vida (dieta e atividades físicas com redução do peso) como primeira medida a se utilizar no tratamento do diabetes (C),<sup>15</sup> pode-se evitar ou adiar a introdução do medicamento em razão de frequente intolerância ou contraindicações (hepatopatia, nefropatia, pneumopatia, alcoolismo etc.) em idosos, principalmente naqueles com hiperglicemia leve ou moderada. Se tal conduta não lograr controle glicêmico adequado, o medicamento deve então ser iniciado com a menor dose possível e esta ser aumentada gradualmente até que se obtenha o controle desejado. Recomenda-se também dar preferência a formulações XR, que possibilitam maior conforto posológico com tomada única diária e ainda pelo fato de estarem associadas a menor incidência de eventos adversos. Caso não se consiga, devem ser associados dois, três ou quatro medicamentos, com o objetivo de melhorar o controle metabólico, mas sem provocar efeitos colaterais importantes. Cabe ressaltar que, para idosos com dificuldade de deglutição, existe uma formulação em pó da metformina, infelizmente não disponível ainda em nosso meio.

## Tratamento dietético

A orientação alimentar do idoso diabético segue os princípios básicos estabelecidos para o diabético sem complicações: normocalórica ou hipocalórica para os obesos (com perda < 7% nos sadios); 55 a 60% de carboidratos (10 a 15% simples), 30% de gorduras (igualmente distribuídas entre saturadas, monoinsaturadas e poli-insaturadas); 10 a 15% de proteínas (0,8 a 1 g/kg/peso, dependendo da função renal); 300 mg/dia de colesterol; 14 g de fibras/1.000 kcal com diminuição das gorduras *trans* (B);<sup>16</sup> suplementação de cálcio (1 g cálcio elementar/dia), vitamina D (800 a 1.200 UI/dia), ferro, complexo B etc., quando indicados. Em idosos com hipertensão arterial, deve-se limitar a ingestão de sal em 6 g; àqueles com hipercolesterolemia, a distribuição de ácidos graxos deve ser < 7% de ácidos graxos saturados, sendo mais de 10% de poli-insaturadas e mais de 10% de monoinsaturadas (A).<sup>16</sup> O uso do índice glicêmico pode oferecer benefícios adicionais (B).<sup>16</sup> Bebidas alcoólicas, quando permitidas pelo médico assistente, devem ser restritas a um drinque para mulheres e, no máximo, dois para o homem. A suplementação com antioxidantes, como vitaminas A, E, C e crômio, não é recomendada por falta de evidências científicas que mostrem benefícios. Preferencialmente, nutricionistas com experiência em diabetes devem realizar esse esquema. Pode-se recomendar esquema de contagem de carboidratos nos ocasionais casos de insulino-terapia intensificada (A).<sup>16</sup>

## Atividade física

Inúmeros estudos epidemiológicos e de intervenção têm demonstrado os benefícios da atividade física aeróbica no tratamento e na prevenção do diabetes tipo 2 (A).<sup>17-20</sup> Pesquisas sobre os efeitos do exercício resistido no controle glicêmico são mais escassas (B),<sup>21</sup> porém frequentemente recomendadas (B).<sup>22</sup>

As condições gerais do paciente deverão guiar a prescrição de atividades físicas por condicionamento físico, preferências, habilidades e limitações, como osteoartroses, artrites, tremores, sequelas de AVC, DAC etc. A avaliação cardiovascular deve incluir teste ergométrico, quando tolerado pelo paciente, a fim de programar melhor a atividade física. Para os pacientes fisicamente impossibilitados de usar esteira ou para aqueles com mais de um fator de risco além do diabetes, pode-se optar por eco-Doppler ou cintigrafia miocárdica sob estresse farmacológico, realizada por especialista.

## Medicamentos

Devem ser ressaltados alguns aspectos básicos antes de iniciar terapia medicamentosa:

- As hipoglicemias no idoso são mais frequentes e de maior gravidade do que em indivíduos mais novos. Além disso, podem resultar em consequências danosas, tais como queda e subseqüentes fraturas ósseas ou mesmo traumatismo cranioencefálico. Portanto, deve-se evitar controle glicêmico rigoroso
- O idoso frequentemente é portador de outras doenças, como insuficiências renal, hepática, respiratória, circulatória e cardíaca, às vezes, sem expressão clínica, limitando a prescrição

de antidiabéticos orais e restando a insulina como única opção terapêutica, o que frequentemente desagrada ao paciente e aos familiares.

## Metformina

A metformina tem diferentes mecanismos de ação. O mais relevante é a redução da produção hepática de glicose. A principal contraindicação para o idoso é a insuficiência renal. Condições clínicas potenciais para desenvolver acidose respiratória ou metabólica, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência hepática e alcoolismo crônico, não recomendam o uso da metformina.

Deve-se ressaltar que em idosos a dosagem de creatinina sérica é pouco sensível ao diagnóstico de insuficiência renal. Preconiza-se que pacientes com creatinina sérica > 0,8 mg/dl necessitam realizar o teste de depuração da creatinina, e valores < 30 cc/minuto constituem contraindicação ao uso de metformina (C).<sup>23-27</sup> Clearance de creatinina entre 45 e 30 impõe o uso de metade da dose habitual, ou seja, um máximo de 1.250 mg/dia.

É geralmente o medicamento de escolha para idosos diabéticos obesos ou com outras evidências de resistência insulínica (aumento da relação cintura/quadril, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e colesterol da lipoproteína de alta densidade [HDL-c] baixo). Deve-se administrar metformina na dose de 500 a 850 mg uma vez/dia, preferencialmente após o jantar, aumentando, se necessário, a cada 2 semanas, na dose máxima de 2.550 mg/dia (divididos em três doses), minimizando efeitos colaterais como diarreia e desconforto abdominal. Vale lembrar que, apesar de a dose máxima permitida em bula ser de 2.550 mg/dia, sabe-se que, ao se elevar a dose de 2.000 mg/dia para 2.500 mg/dia, não há benefício adicional ao paciente, havendo, porém, aumento na taxa de eventos adversos.

## Sulfonilureias

Apresentam como principal mecanismo de ação o aumento dos níveis de insulina circulante por duplo mecanismo. O seu efeito direto nas células beta estimula a produção e secreção de insulina, atuando no fígado, e diminui a depuração hepática da insulina.

Não se deve prescrever para idosos sulfonilureias de primeira geração, hoje representada pela clorpropamida e glibenclamida, devido ao maior risco de hipoglicemia, dando-se preferência às de última geração, glibepririda e gliclazida, com melhor tolerabilidade, menor risco de hipoglicemia e reduzida interação com os canais de potássio na circulação coronariana. Não devem ser utilizadas em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática. É um dos medicamentos a serem considerados em diabéticos com evidências de falência parcial da produção de insulina, geralmente magros, oligossintomáticos e com hiperglicemia leve a moderada (jejum < 300 mg/dl) (A).<sup>28-31</sup>

Aos pacientes tratados com metformina na dose máxima e que ainda não obtiveram controle glicêmico, pode-se acrescentar sulfonilureia à terapêutica. Os agentes de segunda geração são mais potentes e têm menos efeitos adversos. Para os idosos, a glibepririda e a gliclazida devem ser os medicamentos preferidos, por provocarem menos hipoglicemia em comparação com a glibenclamida. A gliclazida pode ser administrada em dose

única diária. Ambas são bem toleradas pela maioria dos pacientes. O risco de hipoglicemia e de aumento do peso deve ser discutido com o paciente. Inicia-se glibepririda na dose de 1 mg/dia, aumentando-a até a dose máxima de 6 mg, 1 vez/dia, antes da principal refeição, ou gliclazida em dose única, na forma de liberação lenta, inicialmente 30 mg, podendo alcançar 120 mg/dia. Também se encontra disponível a associação metformina/glibenclamida em comprimidos únicos com proporções variáveis dos dois componentes. É importante destacar que a glibenclamida não está recomendada no último algoritmo da ADA/EASD devido à possibilidade de provocar mais hipoglicemias.

## Glitazonas

A única glitazona disponível no mercado brasileiro atualmente é a pioglitazona. A comercialização da rosiglitazona está proibida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). As glitazonas melhoram a sensibilidade à insulina no músculo e no tecido adiposo por meio de efeito agonista nos receptores ativado pelo proliferador de peroxissomos gama (PPAR- $\gamma$ ) e podem ser recomendadas como o segundo ou terceiro medicamento aos pacientes que não conseguem controle glicêmico com metformina e sulfonilureias. A principal contraindicação às glitazonas é a presença de hepatopatia, com exceção de esteatose hepática, situação esta considerada por alguns especialistas inclusive como cenário apropriado para o uso das glitazonas. Não devem ser utilizadas em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática com classe funcional III ou IV (A).<sup>34-36</sup> É necessária cautela quando do seu uso associado à insulina, devido ao maior risco de descompensação miocárdica por sobrecarga de volume circulante (B).<sup>32,33</sup> Sabendo-se que a prevalência e a incidência de insuficiência cardíaca são acentuadamente maiores na população idosa com diabetes (B),<sup>37</sup> deve ser feita uma cuidadosa avaliação da função miocárdica nesses pacientes antes de acrescentar glitazonas ao esquema terapêutico, principalmente nos que já utilizam insulina. Prescreve-se a pioglitazona em dose única, que varia entre 15 e 45 mg (comprimidos de 15, 30 e 45 mg). Durante o tratamento, as transaminases séricas devem ser monitoradas e o medicamento descontinuado se os valores alcançarem níveis três vezes a mais que o limite superior da normalidade. Recente metanálise (C)<sup>38</sup> mostrou aumento de eventos coronarianos em pacientes com diabetes tratados com rosiglitazona; entretanto, vários outros estudos multicêntricos de maior poder estatístico não confirmaram esses achados, mostrando efeito neutro das rosiglitazonas em relação a eventos cardiovasculares (A).<sup>39-41</sup> Apesar da controvérsia, a Anvisa retirou a rosiglitazona do mercado brasileiro.

Vários estudos têm revelado que as glitazonas estão associadas ao aumento de fraturas periféricas em mulheres pós-menopausa, particularmente em úmero, mãos e pés, possivelmente por redução na formação e densidade da massa óssea<sup>42,43</sup>. Este fato é de extrema importância em pacientes na faixa etária geriátrica e deve ser levado em conta na hora de se prescrever ou não uma glitazona (risco  $\times$  benefício) (A).<sup>2,19</sup>

## Acarbose

A acarbose é um inibidor da enzima alfa-glicosidase e seu mecanismo de ação é atrasar a absorção pós-prandial da glicose, atenuando a hiperglicemia pós-prandial. Não deve ser reco-

mendada a portadores de doenças intestinais ou predispostos à obstrução intestinal, duas situações frequentes na população idosa. A tolerância deste medicamento é reduzida em razão dos frequentes efeitos colaterais, como flatulência, cólicas abdominais, diarreia e constipação intestinal, mais comuns e menos tolerados por pacientes mais velhos. A indicação principal é o tratamento da hiperglicemia pós-prandial. Os comprimidos devem ser ingeridos com as refeições, nas doses de 50 a 100 mg (1, 2 ou 3 vezes/dia).

Raramente utilizada em monoterapia, é associada, na maioria das vezes, à metformina, que também apresenta efeitos colaterais gastrintestinais, diminuindo ainda mais sua aceitabilidade. Em raras ocasiões, descreveu-se aumento das transaminases hepáticas, sendo prudente monitorar essas enzimas nos primeiros meses do tratamento. Há poucos estudos direcionados especificamente à população idosa. Entretanto, os existentes mostram eficácia e segurança semelhantes às encontradas em se tratando de indivíduos mais jovens (B).<sup>44</sup>

## Glinidas

As duas principais glinidas disponíveis no mercado brasileiro são a repaglinida e a nateglinida, que exercem seus efeitos biológicos de maneira semelhante às sulfonilureias, isto é, estimulando a produção e a secreção de insulina pelas células beta. Contudo, a ligação das glinidas aos receptores das subunidades regulatórias (SUR) é mais tênue e rápida; portanto, quando usadas no momento das refeições, a secreção de insulina e o seu tempo de ação tendem a coincidir com as excursões glicêmicas pós-prandiais. Desse modo, a principal indicação é no tratamento das hiperglicemias pós-prandiais. A dosagem da nateglinida é de 120 mg por refeição, enquanto a da repaglinida varia entre 0,5 e 4 mg por refeição. As grandes vantagens do seu uso em idosos diabéticos são a baixa prevalência de hipoglicemia e a boa tolerabilidade, além de poderem ser recomendadas a portadores de insuficiência renal ou hepática leve a moderada (B).<sup>45</sup> Há também a possibilidade de serem omitidas em caso de o idoso optar por não se alimentar (um comprimido por refeição feita – se a alimentação não ocorre, não deve ser administrada a medicação).

## Análogos do peptídeo semelhante ao glucagon

Dentre os diversos representantes desta classe de medicamentos, encontram-se disponíveis no Brasil a exenatida, a liraglutida e a lixisenatida. Múltiplos mecanismos de ação tornam esse grupo de fármacos uma interessante opção no tratamento do DM, a saber: aumento da secreção de insulina, redução da produção e secreção de glucagon, lentificação do esvaziamento gástrico e efeito sacietógeno central com consequente perda moderada de peso. Cabe ressaltar que o efeito secretagogo de insulina, bem como a ação inibitória sobre a produção e liberação de glucagon, dá-se de maneira dita “glicose-dependente”, ou seja, ocorre apenas quando a glicemia encontra-se em faixas mais elevadas e não se dá quando a glicemia aproxima-se da normalidade. Sendo assim, produzem um risco muito baixo de hipoglicemias, característica atraente para o uso em idosos com DM. Os principais inconvenientes desse conjunto de fármacos são seus efeitos

colaterais, dose-dependentes, como náuseas e vômitos mais acentuados nas primeiras semanas de uso, o que pode limitar sua utilização em idosos. Um segundo fator que reduz a adesão é a via de administração subcutânea, 1 (liraglutida e lixisenatida) ou 2 vezes/dia (exenatida). Com relação à exenatida, recomenda-se iniciar o tratamento com dose de 5 mg antes do café da manhã e antes do jantar, aumentando após a primeira semana para 10 mg 2 vezes/dia. Não há restrição ao uso em idosos,<sup>46</sup> com exceção dos portadores de insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/minuto = contraindicação ao uso/*clearance* de creatinina < 50 a 30 mL/min = usar metade da dose habitual). Quanto à liraglutida, indica-se a dose de 0,6 mg 1 vez/dia (independente das refeições) durante a 1ª semana de uso, devendo a dose ser ajustada após este período para 1,2 mg e, a critério médico, até para 1,8 mg/dia depois de mais 1 mês de acompanhamento. A lixisenatida deve ser iniciada na dose de 10 mcg durante as 2 primeiras semanas de tratamento, titulando a dose em seguida para 20 mcg 1 vez/dia após este período.

Deve-se pensar na possibilidade de pancreatite nos pacientes com dor abdominal e descontinuar o medicamento, que não deve ser reintroduzido caso confirmada a doença. Na população idosa, isso precisa ser levado em consideração por frequentemente estar usando muitos medicamentos que também podem predispor a pancreatite.

Vale lembrar que a liraglutida também é contraindicada em pacientes com história pessoal ou familiar de câncer medular da tireoide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla e história de pancreatite.

A perda de peso causada por estes análogos pode ser um fator limitante em idosos desnutridos, mas, ao contrário, pode ser uma boa opção em idosos obesos. Em breve, chegarão ao mercado brasileiro opções de análogos de peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) para administração semanal, tais como a exenatida QW e a dulaglutida.

## Inibidores da dipeptidil peptidase-4

Os representantes desta classe de medicamentos disponíveis para uso clínico são a sitagliptina, a vildagliptina, a saxagliptina, a linagliptina e a alogliptina. O mecanismo de ação dessas substâncias é representado pelo aumento da vida média do GLP-1 endógeno por meio da inibição da enzima dipeptidil peptidase-4 (DDP-4), principal responsável pela degradação do GLP-1 endógeno. Esses medicamentos têm perfil de ação semelhante ao dos análogos de GLP-1, só que os níveis séricos de GLP-1 afetados são menores. Seu uso dá-se por via oral (VO), 1 a 2 vezes/dia, com pouco ou nenhum efeito colateral gastrintestinal, conferindo melhor aceitação por parte dos idosos.<sup>46</sup> O risco de hipoglicemia é mínimo, podendo-se associar a metformina e/ou a sulfonilureias. Quando associadas a sulfonilureias, deve-se considerar a redução da dose desse medicamento devido à possibilidade de hipoglicemia.

Não interfere no peso e, por isso, podem ser uma opção mais adequada do que os análogos do GLP-1 em idosos malnutridos. Os inibidores da dipeptidil peptidase-4 podem ser usados nos pacientes com insuficiência renal, bastando, para isso, fazer o ajuste de doses apropriado (variável de acordo com cada integrante da classe).

## Inibidores de SGLT2

Recentemente, uma nova classe de medicamentos antidiabéticos orais tornou-se disponível no leque de opções terapêuticas para o tratamento do DM2. Os inibidores de SGLT2 (dapaglifozina, canaglifozina e empaglifozina) são substâncias que inibem o cotransportador tipo 2 de sódio e glicose encontrado no túbulo contorcido proximal, produzindo, assim, glicosúria. Com isso, há redução de HbA1c, perda de peso, redução discreta da pressão arterial (PA) e de ácido úrico. Por outro lado, podem acarretar aumento na incidência de infecções genitais e de trato urinário, bem como risco de hipotensão postural. Por conta de o idoso já ser mais suscetível a estes eventos adversos, deve-se ter cautela na hora de indicar tais medicamentos para esta população. Vale lembrar que, até o momento, estudos conduzidos em pessoas com mais de 65 anos são muito escassos com esta classe de medicamentos, sendo, portanto, ainda muito cedo para tecer qualquer recomendação acerca do seu uso neste grupo de pacientes. A posologia para todos os integrantes desta classe é de tomada única diária.<sup>47,48</sup>

## Insulina

As dificuldades de manusear as seringas, o receio de hipoglicemias e inúmeros falsos conceitos sobre a utilização deste hormônio fazem com que frequentemente os médicos não a prescrevam ou adiem a sua recomendação para idosos diabéticos. Deve ser imediatamente iniciada insulinoterapia em pacientes com hiperglicemia > 280 mg/dℓ acompanhada de poliúria, polidipsia, perda de peso e astenia, independentemente da idade. Muitas vezes, com a normalização da glicemia, a glicotoxicidade desaparece (C).<sup>49</sup> Nesses casos, é possível interromper a insulina e tentar manter a euglicemia com antidiabéticos orais. A insulinoterapia deve ser também indicada quando não se conseguir atingir e manter um controle glicêmico adequado com associação de dois ou três medicamentos orais nas suas dosagens máximas (B).<sup>50</sup>

Pacientes e familiares têm de ser orientados sobre os diferentes tipos de insulina, técnicas de aplicação, sintomas de hipoglicemia, causas, prevenção e tratamento. Recomenda-se, para idosos, preferir as canetas ou pré-misturas. O monitoramento glicêmico domiciliar deve ser utilizado principalmente nas situações de emergência e dúvidas. Como regra geral, o tratamento precisa ser iniciado com insulina de ação intermediária (*neutral protamine Hagedorn* [NPH]), ao deitar, ou com os análogos de ação prolongada (glargina, detemir ou degludeca), na dose de 10 a 20 unidades. Os ajustes nas doses, quando necessários, deverão ser realizados a cada 3 ou 4 dias, com base nos resultados das glicemias capilares e/ou hipoglicemia (B).<sup>51</sup> Se a hiperglicemia se mantiver, deve-se iniciar uma segunda dose de NPH (antes do café da manhã), ou introduzir insulinas de ação rápida (regular) ou preferencialmente de ação ultrarrápida (lispro, asparte ou apidra<sup>®</sup>) se a hiperglicemia ocorrer nos períodos pós-prandiais. Em algumas situações, a terapia intensificada, com múltiplas aplicações, monitoramento e contagem de carboidratos, pode ser utilizada, mas lembrando que as hipoglicemias são mais frequentes e deletérias aos idosos e o controle glicêmico rígido na maioria das vezes não oferece benefícios nessa fase da vida.

Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações ou conclusões	Grau de recomendação
O tratamento do idoso com diabetes deve obedecer aos mesmos princípios dos não idosos	<b>A</b>
Não há evidências de que o controle glicêmico rigoroso em idosos evite eventos cardiovasculares	<b>B</b>
A terapia intensificada em idosos com diabetes está associada a maior risco de hipoglicemia	<b>A</b>
Não se conseguiu comprovar que a maior mortalidade observada com tratamento intensivo dos idosos com diabetes se deveria à maior incidência de hipoglicemia	<b>B</b>
Metformina não é contraindicada em idosos, mas, quando recomendada, deve-se dar maior atenção às funções renal, hepática, cardiopulmonar e a quaisquer situações que predisponham à acidose	<b>A</b>
Insulinoterapia não está contraindicada aos idosos com diabetes, mas este tipo de tratamento necessita cuidados maiores e implica maior risco de hipoglicemia	<b>B</b>
Acarbose pode ser utilizada em idosos com diabetes com mínimo ou nenhum risco de hipoglicemia, mas a tolerância aos efeitos colaterais é menor	<b>C</b>
As glitazonas podem ser utilizadas nos pacientes idosos com diabetes, porém o risco de insuficiência cardíaca e osteoporose (principalmente nas mulheres) limitam o seu uso nesta população	<b>A</b>
Análogos de GLP-1 e inibidores da DPP-4 podem ser usados em idosos com diabetes com especial atenção à função renal, já que são contraindicados na insuficiência renal grave ( <i>clearance</i> igual ou menor do que 30 mL/minuto) e ajustes de doses são necessários na dependência da função renal	<b>B</b>
É muito cedo para tecer qualquer recomendação contra ou a favor do uso dos inibidores de SGLT2 em idosos com DM2	<b>D</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Moreira LLR, Moreira MF, Nunes AB. Caracterização clínico-terapêutica de idosos diabéticos tipo 2 atendidos em hospital universitário. *Rer Soc Bras Clin Med.* 2009; 7(4):228-32.
- Honnick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. *Clev Clinic J Med.* 2008; 70-8.
- Khan HA, Leibowitz HM, Ganley JP *et al.* The Framingham Eye Study. *American Journal of Epidemiology.* 1997; 106(1):33-41.



4. Haffner SM, Lethto S, Ronnema T *et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339:229-34.
5. Millicevic Z, Raz I, Beatties SD *et al.* Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2008; 31:S155-S60.
6. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care.* 1979; 2:120-6.
7. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD *et al.* Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993; 16:434-44.
8. The ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2560-72.
9. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO *et al.* Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care.* 2009; 32:187-92.
10. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2009. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* 2009; 32(suppl):S3-S5.
11. Kilvert A, Fitzgerald MG, Wright AD *et al.* Newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus in elderly patients. *Diab Med.* 1984; 1:115-8.
12. Benbow SJ, Walsh A, Gill GV. Brittle diabetes in the elderly. *JR Soc Med.* 2001; 94(11):578-80.
13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2545-59.
14. Duckworth W, Abraira C, Moritz T *et al.* Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360:129-35.
15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32:193-203.
16. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes-2006. *Diabetes Care.* 29:2140-57.
17. Indstrom J, Louheranta A, Mannelin M *et al.* Lifestyle intervention and 3 year results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 2003; 26:3230.
18. Ramachandram A, Snehalatha C, Mary S *et al.* The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006; 49:289-97.
19. Pan XR, Li GW, Hu YH *et al.* Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997; 20:537-44.
20. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346:393-403.
21. Honkola A, Forsen T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 1997; 34:245-48.
22. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians LBS *et al.* A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycaemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25:2335-41.
23. Lalau JD, Vermersch A, Hary L *et al.* Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly). *J Int J Clin Pharmacol Ther-Toxicol.* 1990; 28(8):329-32.
24. De Fronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333:541-9.
25. Bailey CJ, Path C, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996; 334:574-79.
26. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ.* 2005; 173:502-4.
27. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y *et al.* Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation.* 2005; 111:583-90.
28. Graal MB, Wolfenbuttel BHR. The use of sulfonylureas in the elderly. *Drugs Aging.* 1999; 15:471-81.
29. Jennings PE. Oral hypoglycemics: considerations in older patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Drugs Aging.* 1997; 10:323-31.
30. Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations. *Drug Aging.* 2001; 18:31-44.
31. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med.* 1997; 157:1681-86.
32. Rajagopalan R, Perez A, Khan M *et al.* Pioglitazone is effective therapy for elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging.* 2004; 21(4):259-71.
33. Rubin C, Egan J, Schneider R. Pioglitazone 014 Study Group: combination therapy with pioglitazone and insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999; 48(suppl 1):110.
34. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *The Lancet.* 2007; 370(9593):1129-36.
35. Woollorton E. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *CMA.* 2002; 166:219.
36. Singh S, Lokes YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and Heart Failure. *Diabetes Care.* 2007; 30:2148-53.
37. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW *et al.* Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(3):699-703.
38. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356:2456-71.
39. Duckworth W, Abraira C, Moritz T *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360:129-39.
40. Home P, Pocock S, Beck-Nielsen H *et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD); a multicenter, randomized, open-label trial. *The Lancet.* 2009; 9681:2125-35.
41. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 360:2503-15.
42. ADRAC. Thiazolidinediones and reduced bone density. *Aust Adv Drug React Bull.* 2007; 26:18.
43. Grey A, Bolland M, Gamble G *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1305-10.

44. Josse RG, Chiasson JL, Lau DCW *et al.* Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2007; 59(1):37-49.
45. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L *et al.* Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care.* 2003; 26:2075-80.
46. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. *Drugs Aging.* 2008; 25(11):913-25.
47. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(2):140-51.
48. Bode B, Stenlof K, Sullivan D *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hospital Practice.* 2013; 41(2):72-84.
49. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J *et al.* The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes.* 1985; 34:222-34.
50. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003; 138(12):952-59.
51. Wolffenbittel BH, Sels JP, RondasColbers GJ *et al.* Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1996; 1326-32.

# Tratamento da Hipertensão Arterial

## Introdução

Hipertensão arterial e diabetes *mellitus* são condições clínicas que frequentemente se associam.<sup>1,2</sup> No diabetes tipo 1, existe evidente relação entre hipertensão e desenvolvimento de nefropatia diabética, sendo que a primeira raramente ocorre na ausência do comprometimento renal. A pressão arterial tipicamente começa a se elevar, mesmo dentro da faixa normal, cerca de 3 anos após o início da microalbuminúria.<sup>3</sup> Os achados diferem em pacientes com diabetes tipo 2, sendo que cerca de 40% já se encontram hipertensos por ocasião do diagnóstico de diabetes.<sup>4</sup>

## Tratamento

O tratamento da hipertensão arterial é particularmente importante nos pacientes diabéticos, tanto para a prevenção da doença cardiovascular (DCV) quanto para minimizar a progressão da doença renal e da retinopatia diabética.<sup>4,5</sup> A terapêutica inicial inclui métodos não farmacológicos, como redução de peso, prática de exercícios físicos, moderação no consumo de sal e álcool e abandono do tabaco. De acordo com as diretrizes da American Diabetes Association (ADA) de 2015, a terapia não farmacológica estaria indicada para indivíduos diabéticos com pressão arterial discretamente elevada, ou seja, pressão arterial sistólica (PAS) > 120 mmHg e ≤ 139 mmHg e/ou diastólica (PAD) > 80 mmHg e ≤ 89 mmHg. Se a PAS for ≥ 140 mmHg e/ou se PAD se mantiver ≥ 90 mmHg, apesar da terapia não farmacológica, a medicação anti-hipertensiva estaria também indicada.<sup>6</sup>

## Agentes anti-hipertensivos

### Diuréticos

A redução da pressão arterial com a utilização de pequenas doses de um diurético tiazídico tem se mostrado eficaz no que diz respeito à proteção cardiovascular. Isso foi demonstrado no Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT),<sup>7</sup> que comparou a ocorrência de eventos cardiovasculares em três grupos de pacientes tratados com três agentes anti-hipertensivos diferentes. O objetivo do tratamento consistia em reduzir a pressão arterial a níveis inferiores a 140/90 mmHg. Os resultados mostraram que, de forma semelhante, tanto o uso da clortalidona como do amlodipino e do lisinopril resultaram em redução da mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) e da ocorrência de infarto do miocárdio não fatal em pacientes diabéticos e não

diabéticos que apresentavam hipertensão arterial associada a outros fatores de risco para DCV. A clortalidona, entretanto, administrada em doses que variaram de 12,5 até um máximo de 25 mg, provocou pequenas alterações nos níveis circulantes de glicose. Entre os pacientes não diabéticos houve uma elevação mais frequente da glicemia a níveis iguais ou superiores a 126 mg no grupo clortalidona (11,6%) do que nos grupos amlodipino (9,8%) e lisinopril (8,1%). Esse efeito metabólico adverso não resultou em aumento da mortalidade ou morbidade cardiovascular durante o período de estudo, mas o impacto dessas alterações metabólicas sobre a frequência de eventos cardiovasculares a longo prazo permanece desconhecido.

### Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Embora em geral não sejam suficientes como monoterapia para controle da pressão arterial, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) oferecem certo número de vantagens como anti-hipertensivos. Não apresentam efeitos adversos no que diz respeito ao metabolismo de lipídios e podem reduzir os níveis séricos de glicose por aumentar a sensibilidade à insulina<sup>8</sup> e, assim, reduzir a incidência de desenvolvimento do diabetes tipo 2.<sup>9</sup> Além disso, reduzem a progressão da nefropatia diabética em indivíduos diabéticos tipo 1,<sup>10</sup> sendo possível que exerçam o mesmo efeito renoprotetor em pacientes com diabetes tipo 2. Como demonstrado com o ramipril no estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), os IECA ainda reduzem a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com alto risco cardiovascular.<sup>11</sup> Alto risco, nesse estudo, foi definido como diabetes associado a pelo menos mais um fator de risco cardiovascular (colesterol sérico total acima de 200 mg/dL, HDL-c baixo, hipertensão arterial, microalbuminúria ou tabagismo). Embora causem tosse e elevação nos níveis séricos de potássio em pacientes com hipercalemia de base ou insuficiência renal, os IECA são em geral bem tolerados.

### Antagonistas da angiotensina II

Os ensaios clínicos sugerem que o uso de antagonistas da angiotensina (AII) resulta em benefícios semelhantes àqueles obtidos com os IECA. Dois grandes ensaios clínicos, o Iber-sartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) e o Reduction of Endpoints in Non-Insulindependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL), demonstraram evidente benefício em termos de renoproteção com AII em pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia.<sup>12,13</sup> Embora os dois estudos tenham demonstrado redução no

número de hospitalizações por insuficiência cardíaca, nenhum deles mostrou redução significativa na mortalidade cardiovascular com o uso desses agentes. Por outro lado, no Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE), no qual a eficácia de um AAI, a losartana, foi comparada à de um betabloqueador, o atenolol, foi demonstrada maior redução na morbidade e na mortalidade cardiovascular com losartana em um grupo de 9.193 pacientes, de alto risco cardiovascular, dos quais 1.105 eram também diabéticos.<sup>14,15</sup> O critério de admissão no estudo incluía ocorrência de hipertensão arterial e evidência eletrocardiográfica de hipertrofia ventricular esquerda. Nesse estudo, em relação ao atenolol, o emprego de losartana se associou a menor incidência de diabetes tipo 2 (6 vs. 8%).<sup>14</sup>

No subgrupo de pacientes diabéticos do estudo LIFE, após um período médio de 4,7 anos, o uso de losartana, quando comparado ao de atenolol, se associou a maior redução do desfecho composto, que se constituía na ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC) e a redução das mortalidades cardiovascular e total.<sup>15</sup> Entretanto, não existem evidências de que os benefícios obtidos com o emprego dos IECA ou dos AAI em pacientes de alto risco cardiovascular nos estudos HOPE e LIFE possam também ser detectados em pacientes que não se encontrem em alto risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares. No United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), o atenolol e o captopril se mostraram igualmente eficientes quanto à proteção contra o desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares do diabetes,<sup>16</sup> embora se saiba que o protocolo utilizado não confira ao estudo poder suficiente, do ponto de vista estatístico, para estabelecer diferenças entre os dois agentes.

### Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são bastante eficazes no que diz respeito à redução da pressão arterial e não provocam alterações no metabolismo de lipídios ou carboidratos. Isso se aplica tanto aos di-hidropiridínicos quanto aos não di-hidropiridínicos (diltiazem e verapamil), embora seus efeitos a longo prazo, quanto à progressão da nefropatia diabética, tenham ainda que ser determinados.<sup>17</sup>

Uma certa preocupação quanto ao uso de BCC da classe dos di-hidropiridínicos em pacientes diabéticos surgiu após a realização de dois ensaios clínicos, o Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial (ABCD) e o Fosinopril versus Anlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET), que sugeriram aumento de complicações cardiovasculares com o uso de nisoldipino e anlodipino quando em comparação com um IECA.<sup>18,19</sup> Entretanto, acredita-se que as diferenças observadas entre essas duas classes de agentes anti-hipertensivos tenham ocorrido em virtude de maiores benefícios resultantes do uso dos IECA, e não de malefícios causados pela utilização de BCC. De fato, dois outros ensaios clínicos de maior importância, o Hypertension Optimal Treatment Study (HOT)<sup>20</sup> e o Systolic Hypertension in Europe Trial (SYST-EUR),<sup>21</sup> não demonstraram evidências de efeitos deletérios decorrentes do uso de um BCC di-hidropiridínico de longa duração em pacientes diabéticos. Além disso, no ALLHAT, que avaliou também pacientes diabéticos, o grupo que foi tratado com anlodipino apresentou taxas de mortalidade coronariana e infarto do

miocárdio similares àquelas observadas nos grupos em uso de clortalidona ou lisinopril. Entretanto, quando foi feita a comparação com clortalidona, o uso da anlodipino se associou a maior taxa de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos e em não diabéticos.

### Betabloqueadores

Embora haja certa preocupação relativa à possibilidade de mascarar episódios de hipoglicemia, exacerbar a doença vascular periférica ou piorar o controle glicêmico, os betabloqueadores constituem agentes eficazes para tratamento da hipertensão em pacientes diabéticos. No UKPDS, que incluía pacientes com diabetes tipo 2, o atenolol se mostrou tão eficiente quanto o captopril no que diz respeito à redução da pressão arterial e à proteção contra o desenvolvimento de doença microvascular.<sup>4</sup> No estudo LIFE, entretanto, no subgrupo de pacientes diabéticos, o uso de losartana resultou em maior proteção cardiovascular quando em comparação com o do atenolol.<sup>15</sup> Havendo necessidade da utilização de um betabloqueador, o carvedilol poderia ser considerado o fármaco de escolha. Os resultados do estudo GEMINI mostraram que, comparado ao metoprolol, o uso do carvedilol se associou a maiores benefícios no que diz respeito ao controle glicêmico e à redução da albuminúria.<sup>22</sup>

### Combinação de agentes anti-hipertensivos

A combinação de vários agentes anti-hipertensivos é em geral necessária em praticamente todos os pacientes com hipertensão e diabetes para que os objetivos relativos aos níveis pressóricos possam ser atingidos e para que se obtenha a máxima proteção cardiovascular e renal.

Discute-se se existiriam vantagens no uso de uma ou outra associação de medicamentos para o tratamento da hipertensão em pacientes com diabetes. O ensaio clínico Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) incluiu 11.506 pacientes com alto risco cardiovascular e hipertensão arterial (60% com diabetes) que foram aleatoriamente distribuídos para receber a combinação de um IECA, o benazepril, com um bloqueador dos canais de cálcio, o anlodipino, ou com um diurético, a hidroclorotiazida.<sup>23</sup> O ensaio clínico foi encerrado prematuramente após um período médio de seguimento de 3 anos pelo fato de ter sido observada, no grupo tratado com a combinação benazepril e anlodipino, em relação ao grupo que recebeu a combinação benazepril e hidroclorotiazida, uma redução de 20% no desfecho cardiovascular composto, que incluía morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, todos não fatais, hospitalização por angina, reanimação e revascularização coronariana. Os resultados foram semelhantes em pacientes com ou sem diabetes.

### Combinação de bloqueadores do sistema renina-angiotensina

A importância de se reduzir a excreção urinária de proteínas foi demonstrada no estudo IDNT, no qual a proteinúria inicial foi capaz de prever a progressão para os desfechos do estudo, mostrando um risco dobrado para cada duplicação nos valores da proteína urinária.<sup>24</sup> Além disso, houve redução de 50% na

proteinúria observada aos 12 meses de tratamento com irbesartana nesse estudo, associando-se a uma redução de 50% no risco de duplicação da creatinina ou de se atingirem os estágios finais da insuficiência renal. Também no estudo IRMA 2,<sup>25</sup> no grupo de pacientes com DM2 microalbuminúricos em tratamento com 300 mg/dia de irbesartana, uma redução de 46% na albuminúria se associou, após 2 anos, a menor progressão da doença renal para a fase proteinúrica quando comparada à elevação de 9% observada no grupo-controle, no qual a medicação anti-hipertensiva não incluía bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (5,2 vs. 14,9%, respectivamente). Uma análise *post-hoc* do estudo RENAAL mostrou também que, com o emprego da losartana, uma redução de 50% na albuminúria nos primeiros 6 meses se associou a uma redução de 36% no risco de insuficiência renal crônica (IRC) e de 45% no desfecho renal total durante todo o seguimento.<sup>26</sup>

A superioridade da terapia combinada em comparação com a monoterapia com um IECA ou um BRA no que se refere à redução da proteinúria na nefropatia diabética foi observada em pacientes com diabetes.<sup>27</sup> Os resultados do estudo AVOID<sup>28</sup> demonstraram que a combinação de um BRA, a losartana, com um inibidor direto da renina, o alisquireno, promovia redução adicional de 20% na albuminúria em pacientes diabéticos com nefropatia diabética, quando comparada à monoterapia com losartana. Entretanto, os estudos prospectivos de desfecho realizados posteriormente não trouxeram resultados favoráveis ao duplo bloqueio do SRAA no que se refere à proteção cardiovascular e renal. O ensaio clínico Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) avaliou 25.620 pacientes de alto risco cardiovascular, sendo 38% deles portadores de doenças cardiovasculares que foram tratados de forma aleatória com ramipril, telmisartana ou com os dois medicamentos combinados.<sup>29</sup> Não foram observadas diferenças entre os grupos no que se referiu à incidência do desfecho cardiovascular primário, que compreendia morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente cerebrovascular não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Os resultados também não foram diferentes nos pacientes com diabetes, sendo que os eventos adversos foram mais frequentes no grupo submetido ao duplo bloqueio do SRAA. Dessa forma, no que diz respeito à proteção cardiovascular, os achados sugerem equivalência entre a telmisartana e o benazepril e não mostraram evidências de benefícios adicionais com a utilização do duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA). Mais recentemente, os resultados do estudo ALTITUDE,<sup>30</sup> interrompido precocemente, demonstraram desvantagens na combinação do alisquireno com um BRA ou com um IECA em pacientes com nefropatia diabética e/ou alto risco cardiovascular. Um maior número de eventos cardiovasculares e renais em indivíduos submetidos ao duplo bloqueio do SRA contraindica esse tipo de terapia combinada em pacientes diabéticos.

## Hipertensão arterial associada a hipotensão postural

A hipotensão postural, que afeta cerca de 10% da população diabética, constitui a mais frequente manifestação clínica da neuropatia autonômica envolvendo o sistema cardiovascular.

Nessa condição, reduções abruptas da pressão arterial ocorrem frente a mudanças posturais, principalmente da posição supina para a ereta, e com maior frequência no período da manhã e após as refeições. A hipotensão postural, definida pela queda abrupta da pressão arterial com a postura ereta maior ou igual a 20 mmHg, decorrente da neuropatia diabética autonômica, pode tornar-se grave e debilitante a ponto de impedir que o paciente se mantenha em pé. A queda da pressão arterial ao se assumir a postura ereta decorre do comprometimento do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Nessa condição, a vasopressina passa a exercer um papel importante na manutenção da pressão arterial,<sup>31</sup> atenuando as quedas pressóricas durante mudanças na postura, mas com os inconvenientes de favorecer elevação abrupta da pressão arterial após um episódio de hipotensão, elevação progressiva da pressão arterial durante o dia e hipertensão noturna quando a posição supina é assumida.<sup>32</sup> De forma característica, os níveis pressóricos pela manhã são mais baixos e vão se elevando ao longo do dia, atingindo os valores mais altos à noite, no momento em que o paciente se deita. A partir desse momento, a pressão arterial começa a se reduzir progressivamente para atingir os menores valores pela manhã. Isso decorre do deslocamento de volume da circulação periférica para a central e da consequente liberação do fator natriurético atrial, que provoca natriurese noturna e redução do volume circulante pela manhã. Assim sendo, na posição ortostática, pela manhã o paciente encontra-se normo ou hipotenso, podendo estar francamente hipertenso nos períodos vespertino e noturno. Frente aos sintomas que sugerem hipotensão, o monitoramento da pressão arterial nas 24 horas (MAPA) pode auxiliar no diagnóstico dessa condição. Dessa forma, para o ajuste da medicação anti-hipertensiva, o horário do dia e a posição em que o paciente se encontra devem ser levados em conta.

Considerando-se que a liberação de vasopressina acontece em virtude dos níveis reduzidos da pressão arterial que ocorrem pela manhã, o tratamento deve ser dirigido no sentido de minimizar particularmente a hipotensão matutina. As alterações posturais devem ser feitas lentamente, por estágios, e a cabeceira da cama deve ser elevada em torno de 30 cm<sup>33</sup> para reduzir a natriurese noturna. A terapêutica medicamentosa consiste em tentar aumentar o volume plasmático principalmente pela manhã, por meio da administração de fludrocortisona (0,1 a 0,4 mg/dia) e da ingestão de sal. O uso de um antagonista dopaminérgico, a domperidona (10 mg a cada 8 horas), para reduzir os efeitos vasodilatadores e natriuréticos da dopamina,<sup>34</sup> que é liberada quando se assume a postura ereta, pode ser tentado para o alívio dos sintomas. O uso de diuréticos deve ser evitado nessa condição. O uso de agentes com ação nos receptores alfa-adrenérgicos tem tido resultados variáveis.

## Objetivos do tratamento anti-hipertensivo

A ideia de que pacientes diabéticos, por serem de alto risco cardiovascular, deveriam ser mantidos com níveis pressóricos mais baixos teve origem nos dados do UKPDS<sup>35</sup> e do HOT.<sup>21</sup> No estudo UKPDS se demonstrou que as complicações do diabetes estavam fortemente associadas à elevação dos níveis da pressão arterial, sendo que se encontravam na faixa de menor risco

aqueles com pressão arterial sistólica abaixo de 120 mmHg. Os resultados do estudo HOT, por outro lado, demonstraram que níveis da PAD abaixo de 80 mmHg se associavam a maior proteção cardiovascular em pacientes diabéticos e que esse nível deveria ser o objetivo a ser atingido nesses pacientes.<sup>21</sup> Outros estudos indicavam também que níveis pressóricos mais baixos que os usuais precisariam ser atingidos para que se obtivesse máxima proteção contra o desenvolvimento da doença cardiovascular e progressão da nefropatia diabética.<sup>36-38</sup> Assim, durante a última década as diferentes diretrizes adotadas para o tratamento da hipertensão arterial no paciente com diabetes recomendavam que níveis da pressão arterial inferiores a 130/80 mmHg deveriam ser atingidos em todos os indivíduos com diabetes,<sup>4,20,39-42</sup> enquanto o objetivo pressórico em pacientes com insuficiência renal e proteinúria acima de 1 a 2 g/dia deveria se aproximar de 120/75 mmHg.<sup>43</sup>

Os resultados do estudo clínico Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) vieram dar suporte à recomendação de que níveis mais baixos da pressão arterial deveriam ser mantidos em indivíduos com diabetes,<sup>44</sup> embora os objetivos desse estudo não fossem os de estabelecer metas pressóricas de tratamento. Esse ensaio clínico testou os efeitos de uma nova estratégia que consistia na administração rotineira de agentes anti-hipertensivos a indivíduos com diabetes e alto risco cardiovascular, independentemente da pressão arterial que viessem a apresentar. Os pacientes foram aleatoriamente divididos para receber uma combinação fixa de perindopril e indapamida (4/1,25 mg) ou placebo e foram seguidos por um período médio de 4,3 anos. O desfecho primário consistia na combinação dos principais eventos micro e macrovasculares. Durante o período de seguimento, os níveis pressóricos se mostraram mais baixos (média de 5,6/2,2 mmHg) no grupo em uso da combinação perindopril-indapamida em relação ao grupo-placebo. Ao final do estudo, os níveis médios da pressão arterial de 134,7/74,8 mmHg, observados no grupo com medicação ativa, se associaram a um risco 9% menor de ocorrência do desfecho primário composto ( $p = 0,043$ ). Nesse grupo, houve ainda redução de risco de mortalidade total (14%;  $p = 0,025$ ), mortalidade cardiovascular (18%;  $p = 0,027$ ) e de eventos renais (21%;  $p = 0,0001$ ).

Mais recentemente, o estudo ACCORD-BP<sup>45</sup> avaliou os resultados de um tratamento mais intensivo da pressão arterial em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular ou pelo menos dois fatores de risco cardiovascular, objetivando a redução da pressão arterial sistólica a níveis inferiores a 120 mmHg, comparando-os ao tratamento padrão, que tinha por objetivo reduzir a pressão arterial sistólica a valores inferiores a 140 mmHg. Foram atingidos níveis médios da pressão sistólica de 119,3 e 133,5 mmHg nos grupos intensivo e controle, respectivamente. Entretanto, não foram observadas maiores reduções nas taxas de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte cardiovascular) com a terapia mais agressiva, embora tivesse sido observada uma redução maior no número de eventos cerebrovasculares. Os eventos adversos graves atribuíveis à medicação anti-hipertensiva (síncope, hipotensão, bradicardia ou arritmia, hiperpotassemia, angioedema e insuficiência renal) foram mais frequentes no grupo em terapia intensiva do que no padrão (3,3 vs. 1,3%).

Com o objetivo de estabelecer alvos do tratamento, foi feita recentemente metanálise de ensaios clínicos aleatorizados nos quais se compararam os benefícios de diferentes alvos predeterminados da pressão arterial em pacientes adultos com diabetes tipo 2. O objetivo desse estudo era determinar a eficácia e a segurança de se tratar mais intensivamente a pressão arterial para a obtenção de valores pressóricos inferiores a 130/80 mmHg, comparando os benefícios obtidos àqueles do tratamento padrão no qual o alvo da PAS era a obtenção de valores  $\leq 140$  a 160 mmHg e da PAD  $\leq 85$  a 100 mmHg.

Os resultados mostraram que, embora o tratamento mais intensivo tivesse se associado a uma pequena redução de risco de AVC, com os níveis pressóricos mais baixos não foram obtidos maiores benefícios no que diz respeito à redução de mortalidade ou infarto do miocárdio, além de terem se associado a um número maior de eventos adversos.

Diante das evidências mais recentes, o Eighth Joint National Committee (JNC 8), responsável pela determinação das diretrizes americanas para tratamento da hipertensão arterial, estabelece metas de tratamento que já não diferem entre pacientes diabéticos e não diabéticos.<sup>46</sup> Para esses dois grupos de pacientes com idade inferior a 60 anos, recomenda-se que sejam atingidos níveis da pressão arterial que não ultrapassem 140/90 mmHg, mesmo naqueles com doença renal. Para aqueles com idade igual ou maior que 60 anos, os valores da pressão arterial não devem ultrapassar 150/90 mmHg.

As diretrizes da ADA 2015 preconizam alvos de pressão arterial  $< 140/90$  mmHg para adultos diabéticos e  $< 130/80$  mmHg para populações específicas, como adultos jovens, desde que não haja ônus no tratamento. Em pacientes grávidas com diabetes e hipertensão crônica, metas de pressão arterial de 110-129/65-79 mmHg são sugeridas no intuito de otimizar a saúde materna a longo prazo e minimizar o crescimento fetal restrito. Os inibidores da IECA e AII são contraindicados durante a gravidez.<sup>6</sup> Medicamentos anti-hipertensivos eficazes e seguros na gravidez incluem metildopa, labetalol, diltiazem, clonidina e prazosina.

**Quadro 1** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O tratamento da hipertensão arterial é importante nos pacientes diabéticos, tanto para a prevenção da doença cardiovascular, renal e retiniana quanto para minimizar a progressão da doença renal e da retinopatia diabética preexistentes <sup>4,5</sup>	<b>A</b>
Recomenda-se que sejam feitas alterações no estilo de vida que incluem redução de peso, prática de exercícios físicos, moderação no consumo de sal e álcool e abandono do tabaco <sup>6</sup>	<b>B</b>
Nos pacientes diabéticos com idade inferior a 60 anos, a pressão arterial sistólica deve ser reduzida a níveis que não ultrapassem 140 mmHg, e a pressão diastólica, a valores não maiores que 80 mmHg, não havendo vantagens no alcance de alvos menores, mesmo naqueles com doença renal <sup>6</sup>	<b>B</b>

(continua)

Quadro 1 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Naqueles com idade superior ou igual a 60 anos, recomenda-se reduzir a pressão arterial para níveis não superiores a 150/90 mmHg <sup>46</sup>	<b>A</b>
Níveis da pressão arterial sistólica inferiores a 130 mmHg podem ser apropriados para pacientes mais jovens, com maior expectativa de vida, maior risco de acidente vascular cerebral ou evidência de lesão renal, se puderem ser obtidos sem eventos adversos ou risco para o paciente <sup>6</sup>	<b>C</b>
O tratamento anti-hipertensivo inicial deve ser feito com um diurético tiazídico, um bloqueador dos canais de cálcio (BCC), um inibidor da enzima conversora da angiotensina II (IECA) ou com um bloqueador dos receptores da AII, embora em geral uma combinação de dois ou mais desses agentes seja necessária para a obtenção dos alvos da terapia <sup>6,46</sup>	<b>B</b>
Nos casos de hipertensão arterial associada a hipotensão postural, a escolha e o ajuste da medicação anti-hipertensiva devem levar em conta a hora do dia e a posição do paciente. Elevação da cabeceira da cama e o uso de agentes que aumentem o volume plasmático, como a fludrocortisona e a domperidona, podem ser utilizados para evitar a hipotensão matutina e a consequente hipertensão vespertina e noturna <sup>33,34</sup>	<b>C</b>
Existem vantagens na inclusão de um IECA ou BRA no esquema das medicações anti-hipertensivas <sup>6</sup>	<b>C</b>
Na vigência de microalbuminúria ou proteinúria, o bloqueio do sistema renina-angiotensina é comprovadamente a medida mais eficiente para deter a progressão da doença renal <sup>10-13</sup>	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Prisant LM, Louard RJ. Controversies surrounding the treatment of the hypertensive patient with diabetes. *Curr Hypertens Rep.* 1999;1:512.
- Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 2001;37:1053.
- Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care.* 1991;14 Suppl 4:13.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703.
- Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999;353:617.
- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Jan;38 Suppl 1.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981.
- Morris AD, Boyle DIR, McMahon AD *et al.* ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1997;20:1363.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B *et al.* Ramipril and the development of diabetes. *JAMA.* 2001;286:1882.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1993;329:1456.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355:253.
- Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:1004.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ.* 1998;317:713.
- Birkenhager WH, Staessen JA. Treatment of diabetic patients with hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 1999;1:225.
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR *et al.* The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with noninsulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med.* 1998;338:645.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP *et al.* Outcome results of the Fosinopril vs. Anlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21:597.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG *et al.* for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998;351:1755.
- Tuomilehto J, Rastenyte R, Birkenhager WH *et al.* Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med.* 1999;340:677.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE *et al.* Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2227.

23. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL *et al*. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28.
24. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB *et al*. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:281-7.
25. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of ibersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8.
26. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH *et al*. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int*. 2004;65:2309.
27. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I *et al*. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000;321:1440.
28. Parving HH, Persson F, Lewis JB *et al*. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358:2433.
29. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
30. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD *et al*. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2204-13.
31. Saad CI, Ribeiro AB, Zanella MT, Mulinari RA, Gravas I, Gravas H. The role of vasopressin in blood pressure maintenance in diabetic orthostatic hypotension. *Hypertension*. 1988;2 Suppl 1:1217-21.
32. Monteagudo PT, Gavras H, Gavras I, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB, Zanella MT. Role of vasopressin in 24-hour blood pressure regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Hypertens*. 2002 Jan;15(1 Pt 1):42-7.
33. Bannister R, Mathias CJ. Management of postural hypotension. In: Bannister R, editor. *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1988. p. 569.
34. Lopes de Faria SR, Zanella MT, Andriolo A, Ribeiro AB, Chacra AR. Peripheral dopaminergic blockade for the treatment of diabetic orthostatic hypotension. *Clin Pharmacol Ther*. 1988 Dec;44(6):670-4.
35. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA *et al*. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):412-9.
36. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2003;138:587.
37. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61:1086.
38. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ*. 1998;317:720.
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560.
40. Elliott WJ, Weir DR, Black HR. Cost-effectiveness of the lower treatment goal (of JNC VI) for diabetic hypertensive patients. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 2000;160:1277.
41. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens*. 2003;21 Suppl 1:S25.
42. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens*. 2002;20:2099.
43. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM *et al*. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension*. 1997;29:641.
44. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
45. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW *et al*. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575.
46. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J *et al*. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.



# Tratamento de Dislipidemia Associada ao Diabetes Mellitus

## Prevalência de dislipidemia em diabetes mellitus tipo 2

Existem evidências epidemiológicas suportando o conceito de que portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) apresentam risco aumentado para eventos cardiovasculares. Em adição, portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) de longa duração, com outras complicações, também têm incremento no risco cardiovascular. Pacientes com DM2 estão sujeitos a um aumento de duas a quatro vezes no risco de doenças cardiovasculares (DCV) quando em comparação com não diabéticos. A doença aterosclerótica, que compreende a doença arterial coronariana (DAC), a doença vascular periférica (DVP) e a doença cerebrovascular (DCV), é responsável por 75% das mortes de indivíduos com DM2, 50% das quais são por DAC.

Pacientes com DM2 são frequentemente portadores de uma série de fatores de risco para doenças aterotrombóticas, entre os quais a dislipidemia provavelmente exerça o papel mais importante. O perfil lipídico mais comum nesses pacientes consiste em hipertrigliceridemia e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) baixo. A concentração média do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) não apresenta diferenças quantitativas quando em comparação com a de pacientes não diabéticos. No entanto, do ponto de vista qualitativo, distingue-se por perfil de elevada aterogenicidade pela maior proporção de partículas pequenas e densas da LDL. A hiperglicemia não somente é implicada na apoptose das células betapancreáticas (fenômeno denominado glicotoxicidade) como também contribui para a determinação do grau de acúmulo de LDL oxidadas. Por outro lado, a dislipidemia, por si só, tem efeitos tóxicos nas células betapancreáticas (lipotoxicidade) e, na presença da hiperglicemia, aumenta potencialmente o risco cardiovascular.

## Redução lipídica farmacológica em pacientes com diabetes

O tratamento da dislipidemia no diabetes deve ter primariamente o objetivo de reduzir o risco cardiovascular, a mortalidade e, quando pertinente (triglicerídios > 500 mg/dℓ), buscar também a redução do risco de pancreatite aguda. Dessa forma, o tratamento farmacológico deve focar inicialmente no uso de estatinas, pois são estas que detêm o maior corpo

de evidências de benefício cardiovascular. Os fibratos, por sua vez, têm seu maior potencial de uso na redução do risco de pancreatite.

## Estatinas

O posicionamento da SBD 2014<sup>1</sup> em relação ao uso de estatinas no paciente com diabetes é demonstrado na Figura 1.

## Pacientes com menos de 75 anos e doença cardiovascular definida

Pacientes com menos de 75 anos, com história de infarto agudo do miocárdio, síndrome isquêmica aguda, acidente vascular cerebral isquêmico, revascularização miocárdica e os que apresentarem outras evidências de aterosclerose, como aneurisma de aorta, placa aterosclerótica em artérias carótidas, estenose de artérias renais ou doença arterial periférica, são considerados como portadores de doença aterosclerótica definida e devem iniciar tratamento intensivo com estatinas com o objetivo de reduzir o LDL-c em, pelo menos, 50% do basal, independentemente do nível de pré-tratamento do LDL-c. As evidências são robustas em mostrar benefícios com o uso de estatinas nesse grupo.

A metanálise dos trialistas de 2008,<sup>2</sup> avaliando 14 ensaios clínicos randomizados com 18.686 pacientes com diabetes, comparando estatinas contra placebo, mostrou redução de risco relativo proporcional ao nível de redução de LDL-c, no risco relativo para eventos cardiovasculares maiores e no risco relativo de mortalidade por todas as causas, respectivamente de -21% ( $p < 0,0001$ ) e de -9% ( $p = 0,02$ ), para cada redução de 39 mg/dℓ de LDL-c, independentemente do nível de LDL-c basal. Dessa forma, a SBD não recomenda mais o uso de metas absolutas de LDL-c, já que o benefício pode ser obtido com qualquer nível de LDL-c inicial, e por não haver evidências de que atingir um determinado valor absoluto de LDL-c seja melhor do que atingir outros valores.

São então definidos dois tipos de tratamento: o tratamento intensivo, no qual o LDL-c deve ser reduzido em, pelo menos, 50% do seu nível basal; e o tratamento moderado, no qual o LDL-c deve ser reduzido em 30 a 50% do seu nível basal. Em relação ao tratamento intensivo, a metanálise dos trialistas de 2010<sup>3</sup> mostrou que o uso de altas doses de estatinas é capaz de induzir uma redução adicional respectivamente de 15% ( $p < 0,0001$ ) e de 13% ( $p < 0,0001$ ) no risco de eventos coronarianos e morte

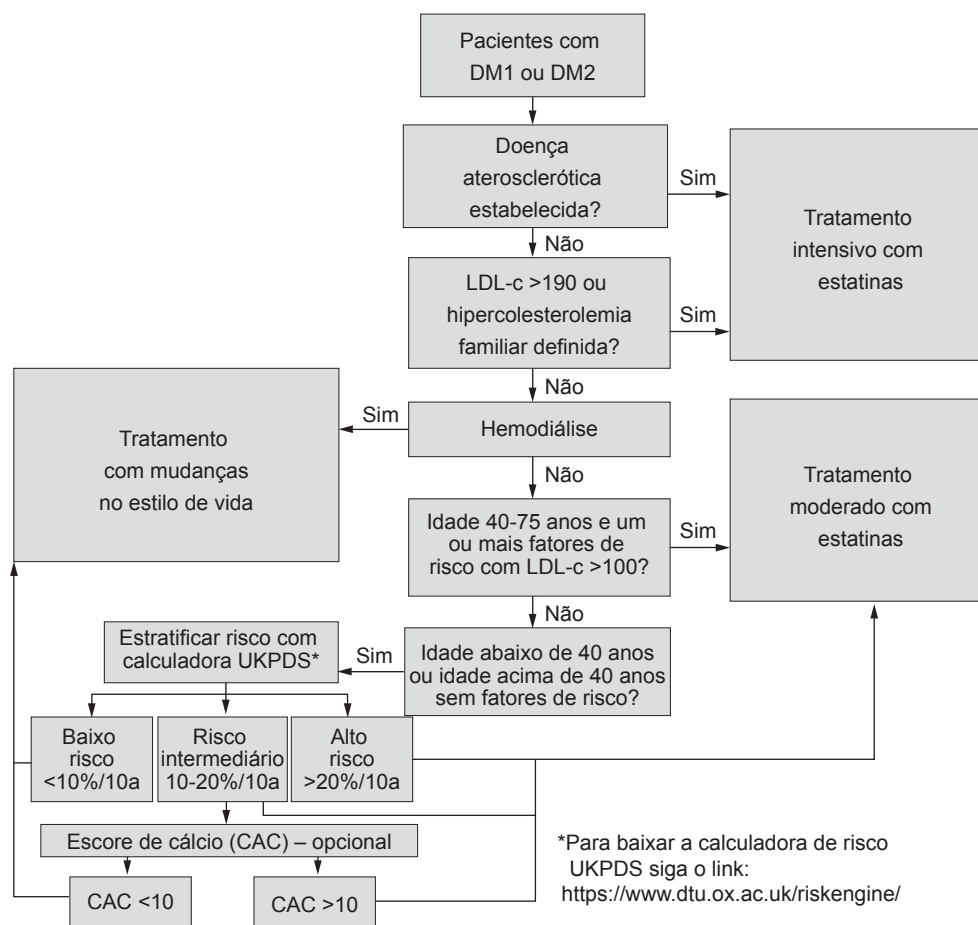


Figura 1 Algoritmo para uso de estatinas em pacientes com diabetes.

coronariana, além de 16% no risco de AVC isquêmico ( $p = 0,005$ ). Reduções de LDL-c acima de 50% são geralmente obtidas com o uso de estatinas de alta potência, em doses máximas, como atorvastatina 40 a 80 mg ou rosuvastatina 20 mg. É importante salientar, entretanto, que a resposta ao tratamento é individual e dependente de fatores genéticos, étnicos e de estilo de vida. Não necessariamente todos os pacientes atingirão 50% de redução com doses altas, havendo, nesses casos, especial importância em se implementarem medidas de estilo de vida para otimizar os resultados. Por outro lado, alguns pacientes respondem bem a doses mais baixas, não sendo necessárias doses máximas.

É importante, assim, um adequado controle de adesão com medidas regulares do LDL-c. Um dado importante é que, apesar de as estatinas serem consideradas seguras em doses altas, a SBD não recomenda o tratamento intensivo em geral para os idosos acima de 75 anos, pacientes com múltiplas comorbidades, pacientes usando um grande número de medicações, indivíduos de origem asiática, pacientes em risco aumentado para AVC hemorrágico e pacientes com história de doença muscular ou intolerância prévia às estatinas.

### Pacientes acima de 40 anos, sem doença cardiovascular definida e com fatores de risco

O posicionamento da SBD de 2015<sup>4</sup> recomenda tratamento moderado com estatinas a pacientes com diabetes tipos 1 ou 2 com mais de 40 anos de idade com, pelo menos, um fator de risco

adicional, como: micro ou macroalbuminúria, retinopatia diabética, hipertensão arterial, tabagismo, HDL-c < 40 mg/dℓ (homens) ou < 50 mg/dℓ (mulheres) ou história familiar de doença coronariana prematura (pai/irmão < 55 anos ou mãe/irmã < 65 anos). O objetivo é reduzir o LDL-c em, pelo menos, 30% em relação ao basal, independentemente do nível pré-tratamento de LDL-c. Dois estudos têm sugerido que a terapia com estatina reduz de forma efetiva o risco cardiovascular em pacientes desse grupo: o Heart Protection Study (HPS)<sup>5</sup> e o Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS).<sup>6</sup> O HPS<sup>5</sup> envolveu mais de 5.960 indivíduos acima de 40 anos apresentando colesterol total superior a 135 mg/dℓ e comparou sinvastatina 40 mg com o placebo. Nos pacientes que utilizaram 40 mg/dia de sinvastatina, houve redução de 22% na taxa de eventos vasculares maiores quando em comparação ao grupo-placebo, com significância estatística. Essa redução ocorreu mesmo naqueles pacientes com LDL-c basal normal (< 116 mg/dℓ), com ou sem doença vascular identificada. O estudo CARDS<sup>6</sup> comparou o uso de atorvastatina 10 mg contra placebo em 2.830 pacientes com diabetes entre 40 e 75 anos de idade, sem história de DCV, com níveis de LDL-c < 160 mg/dℓ e triglicerídios (TG) < 600 mg/dℓ, além de, pelo menos, um dos seguintes fatores de risco: retinopatia, albuminúria, tabagismo ou hipertensão. Esse estudo comparou a redução de eventos macrovasculares em pessoas diabéticas que utilizavam atorvastatina 10 mg/dia *versus* placebo. O estudo foi interrompido em 2 anos, uma vez que os pacientes em uso da atorvastatina com seguimento médio de 3,9 anos já

apresentavam diminuição de 37% em eventos cardiovasculares maiores em relação ao grupo-placebo, diferença estatisticamente significativa.

Embora os estudos HPS e CARDS tenham mostrado maior risco absoluto para eventos macrovasculares em indivíduos com patamares superiores de LDL no basal, foi encontrado benefício cardiovascular (redução de risco relativo) independentemente do LDL-c basal e de outros lipídios. Além desses dois estudos, uma metanálise incluindo dados de 14 *trials* randomizados usando estatina avaliou mais de 18.000 pacientes diabéticos seguidos por uma média de 4,3 anos e também demonstrou uma redução de 9% em mortalidade por todas as causas e 13% na mortalidade vascular, para cada 39 mg/dℓ de redução no LDL-c, ratificando o uso das estatinas nessa população.<sup>7</sup>

### Pacientes sem doença cardiovascular, com menos de 40 anos ou acima de 40 anos sem fatores de risco

Quando o perfil do paciente não se encaixar nas características dos estudos CARDS e HPS, ou seja, com idade abaixo dos 40 anos ou com idade acima de 40, mas sem fatores de risco, a SBD recomenda que o risco cardiovascular seja estratificado individualmente por meio do uso da calculadora UKPDS-RE, a qual pode ser obtida no *site*: <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine/>.

O risco para doença coronariana deve ser estimado em 10 anos utilizando o desfecho CHD (*coronary heart disease*). Os pacientes devem ser divididos em três categorias: alto risco (> 20%), risco intermediário (10 a 20%) ou de baixo risco (< 10%). Aqueles com risco acima de 20% devem receber estatina imediatamente com o objetivo de reduzir o LDL-c em pelo menos 30% do basal. Pacientes de baixo risco poderão ser manejados apenas com medidas de estilo de vida; contudo, a estratificação de risco deverá ser repetida anualmente. Pacientes com risco intermediário deverão receber, *a priori*, tratamento moderado com estatinas, mas, opcionalmente, poderão ser submetidos a reclassificação por meio da determinação do escore de cálcio coronário, se pertinente. Quando o valor do CAC é maior que 10, fica caracterizada a necessidade de tratamento moderado com estatinas. Os pacientes com CAC < 10 poderão ser mantidos apenas com medidas de mudança de estilo de vida.

Deve-se fazer distinção entre as calculadoras UKPDS-RE e a recente calculadora da Associação Americana do Coração (AHA), que instituiu uma calculadora baseada em coortes americanas.<sup>8</sup> A calculadora da AHA utiliza como desfecho o risco global, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) fatal e não fatal, enquanto a calculadora americana UKPDS-RE utiliza apenas IAM fatal e não fatal. Dessa forma, o valor de corte da AHA para risco intermediário é mais baixo comparado à UKPDS-RE. Pela calculadora americana UKPDS-RE, 10% em 10 anos (CHD) corresponde grosseiramente a 7,5%. As vantagens em se usar a UKPDS-RE incluem: a validação para pacientes diabéticos com menos de 40 anos (a calculadora da AHA somente permite o cálculo para pacientes entre 40 e 79 anos); a multietnicidade do UKPDS se assemelha mais à população brasileira do que

a das coortes americanas; a UKPDS inclui variáveis relativas ao controle glicêmico, como a hemoglobina glicada (HbA1c) e o tempo de diabetes, ausentes na calculadora da AHA.

As evidências que sustentam essas posições vêm da metanálise dos *trialistas*,<sup>9</sup> que avaliou 22 ensaios clínicos randomizados com 134.537 indivíduos de risco intermediário-baixo, comparando tratamento com estatinas *versus* placebo e tratamento intensivo *versus* tratamento moderado com estatinas por 4,8 anos, os quais foram subdivididos em estratos de risco cardiovascular. No estrato de risco de 10 a 20% em 10 anos (risco intermediário), houve uma redução de 21% em eventos vasculares para cada 39 mg/dℓ de redução de LDL. Dessa forma, 15 eventos vasculares e quatro mortes em cada 1.000 pacientes tratados seriam evitadas em 5 anos para cada redução de 39 mg/dℓ no LDL-c. A relação custo-benefício é vantajosa na categoria de risco intermediário, porém é discutível na de baixo risco. Dessa forma, a SBD recomenda tratar todos os pacientes com risco acima de 10% em 10 anos pela UKPDS-RE com tratamento moderado, usando-se estatinas, e com medidas de estilo de vida aos que ficarem abaixo de 10%.

Eventualmente, quando disponível, o escore de cálcio coronário (CAC) poderá ser utilizado em pacientes com risco ao redor de 10% quando houver dúvidas, ou no caso em que o paciente não puder usar estatinas. O objetivo, nesse caso, é utilizar o valor preditivo negativo do CAC para reclassificar o paciente de intermediário para baixo risco, podendo assim manter o tratamento apenas com medidas de estilo de vida. O CAC com valor de zero indica uma condição de menor risco. Uma metanálise de oito estudos observacionais,<sup>10</sup> incluindo 6.521 pacientes com diabetes, os quais realizaram CAC no início e foram acompanhados por 5,2 anos em média, mostrou que pacientes com CAC menor do que 10 têm risco de eventos 6,8 vezes menor comparados aos que têm CAC maior do que 10. Em outro estudo, foi demonstrado que pacientes com CAC igual a zero têm uma taxa de eventos coronários de 0,8/1.000/ano e 3,7/1.000/ano em eventos cardiovasculares, semelhante à de indivíduos não diabéticos, portanto.<sup>11</sup> Na metanálise de Kramer *et al.*,<sup>10</sup> cerca de 28,5% dos pacientes tiveram CAC zero, indicando que quase um terço dos pacientes com diabetes são de menor risco, indo contra a ideia de que o diabetes é simplesmente um “equivalente de risco coronariano”. A identificação desse subgrupo de menor risco é muito importante para evitar a superprescrição de estatinas e o aumento potencial de efeitos adversos.

### Grupos de exceção

#### Pacientes com LDL-c maior do que 190 mg/dℓ

Pacientes com diabetes acima de 21 anos de idade que tenham níveis de LDL-c basal acima de 190 mg/dℓ devem ser avaliados separadamente para a presença de hipercolesterolemia familiar, de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia.<sup>12</sup> Nesses pacientes, se o diagnóstico for confirmado, deve-se iniciar tratamento intensivo com estatinas com objetivo de reduzir o LDL-c em, pelo menos, 50% com as máximas doses toleradas o mais cedo possível. Poucos ensaios clínicos embasam essa conduta, porém ela é plenamente aceita por diversas sociedades em função do elevado risco cardiovascular desse grupo, cuja determinação não se encaixa nas calculadoras de risco disponíveis atualmente.

### **Pacientes diabéticos em hemodiálise**

Em dois estudos em pacientes em hemodiálise, observou-se falha do tratamento com estatinas em reduzir o risco cardiovascular. O estudo 4D<sup>13</sup> avaliou 1.255 pacientes com DM2 em programa de hemodiálise, os quais foram randomizados para atorvastatina 20 mg ou placebo com acompanhamento por 4 anos. O desfecho primário foi composto de morte por causas cardíacas, infarto não fatal e AVC. Houve redução de 42% no LDL-c nos pacientes usando atorvastatina, contudo não houve redução no desfecho primário; observou-se também um aumento do risco de AVC hemorrágico nesse grupo. No estudo AURORA,<sup>14</sup> um ensaio clínico randomizado multicêntrico com 2.776 pacientes em hemodiálise (27,9% com diabetes), com idades entre 50 e 80 anos, tratados com rosuvastatina 10 mg ou placebo, e com seguimento de 3,8 anos, avaliou-se como desfecho primário um composto de infarto não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular. Houve redução de 43% no LDL-c no grupo-intervenção, mas, da mesma forma, não houve redução do desfecho primário. Considerando a ausência de eficácia do início do uso de estatinas em pacientes em hemodiálise, o posicionamento da SBD de 2015 não recomenda que se inicie estatina nesse grupo.

Contudo, no caso de pacientes com insuficiência renal crônica que não estão em hemodiálise, a recomendação da SBD é favorável ao tratamento com doses moderadas de estatina. Uma análise do banco de dados do Pravastatin Pooling Project,<sup>15</sup> combinando resultados de três ensaios clínicos randomizados usando pravastatina 40 mg vs. placebo em 19.700 pacientes com insuficiência renal crônica (taxa de filtração glomerular (TFG) 60 a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), mostrou benefício em reduzir o desfecho primário de infarto agudo do miocárdio, morte coronária ou revascularização percutânea e mortalidade total.

### **Pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca**

Em relação aos pacientes com insuficiência cardíaca, até o momento, as estatinas falharam em reduzir desfechos cardiovasculares em dois ensaios clínicos randomizados. O GISSI-HF<sup>16</sup> avaliou a rosuvastatina 10 mg comparada ao placebo em pacientes acima de 18 anos com insuficiência cardíaca classes II a IV (New York Heart Association), dos quais 26% tinham diabetes, e não mostrou benefício em relação aos desfechos morte e internação hospitalar por causas cardiovasculares. O ensaio clínico randomizado CORONA,<sup>17</sup> com 5.011 pacientes acima de 60 anos apresentando insuficiência cardíaca classes II a IV, dos quais 29% tinham diabetes, comparou o uso da rosuvastatina 10 mg contra placebo, avaliando o desfecho primário composto por morte cardiovascular, infarto agudo não fatal e AVC não fatal durante 36 meses. Mesmo reduzindo o LDL-c em 45%, não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao desfecho primário. Os resultados foram extensivos aos pacientes com diabetes na análise de subgrupo, já que houve baixa heterogeneidade. A SBD observa que, devido ao grande número de idosos acima de 75 anos no estudo CORONA, as conclusões sobre o uso de estatinas em pacientes com insuficiência cardíaca devem ser vistas com cautela. A SBD não recomenda iniciar estatinas em pacientes acima de 75 anos com insuficiência cardíaca, mas não há dados suficientes para não se recomendar o uso de estatinas em todos os pacientes com insuficiência cardíaca.

### **Idosos acima de 75 anos**

Como a maioria dos ensaios clínicos não inclui pacientes idosos com idade acima de 75 anos, o uso de estatinas deve ser visto com cautela nesse grupo. Pacientes idosos são mais propensos a efeitos adversos. A exemplo da AHA,<sup>11</sup> a SBD não recomenda o tratamento intensivo nesse grupo. A decisão em relação ao uso de estatinas deve ser tomada de modo individualizado, levando em conta as comorbidades, a expectativa de vida e as medicações em uso.

## **Fibratos e outros hipolipemiantes**

### **Fibratos**

A classe dos fibratos é útil para redução dos níveis de triglicerídeos e aumento do HDL-c. Entretanto, os estudos clínicos para desfechos cardiovasculares apresentam resultados conflitantes. No estudo Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT),<sup>18</sup> por exemplo, o uso de genfibrozila associou-se à significativa diminuição de 24% dos eventos macrovasculares em pacientes diabéticos sem DCV prévia, baixo HDL-c (< 40 mg/dL) e discreta hipertrigliceridemia. Por outro lado, o estudo Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)<sup>19</sup> randomizou 9.795 pacientes com DM2 e não encontrou redução no desfecho primário (primeiro infarto agudo do miocárdio [IAM] ou morte cardiovascular) naqueles em uso de fenofibrato, quando em comparação com o placebo. Entretanto, 80% da população nesse estudo não tinha histórico de DCV prévia, e nesse subgrupo houve uma redução de 19% nos eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, IAM não fatal, acidente vascular cerebral [AVC] e revascularização coronariana e carotídea,  $p = 0,004$ ). Ainda nesse estudo, o fenofibrato provou ser capaz de reduzir a microalbuminúria, a hemorragia vítrea e a progressão da retinopatia diabética. Entretanto, o papel dos fibratos nas DCV em diabéticos pode variar de acordo com o perfil lipídico do paciente.

O estudo ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) foi projetado para determinar especificamente os efeitos do tratamento intensivo dos lipídios plasmáticos (ACCORD-LIPID) nos desfechos cardiovasculares em pacientes portadores de DM2 que estavam em alto risco cardiovascular.<sup>20</sup> Esse ensaio clínico testou a hipótese de que o tratamento de pacientes com DM2 com fenofibrato para aumentar os níveis de colesterol HDL e reduzir as concentrações plasmáticas de TG, naqueles já em uso de sinvastatina, poderia resultar em benefício cardiovascular adicional em comparação com a sinvastatina isolada. Um total de 5.518 homens e mulheres diabéticos foram incluídos. Todos os participantes receberam sinvastatina (20 a 40 mg/dia) e foram distribuídos aleatoriamente para o fenofibrato (160 ou 54 mg/dia, dependendo da função renal) ou placebo. O desfecho primário foi a primeira ocorrência pós-randomização de um infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte cardiovascular. O tempo médio de acompanhamento foi de 4,7 anos. Quanto ao desfecho primário nos pacientes como um todo, não houve diferença significativa entre os grupos. Entretanto, houve uma tendência para benefício ( $p = 0,057$ ) no subgrupo de pacientes apresentando dislipidemia diabética, ou seja, a combinação de

baixo HDL (< 34 mg/dℓ) e hipertrigliceridemia (> 204 mg/dℓ). Nesses pacientes, os desfechos primários foram reduzidos em cerca de 30% no grupo em uso do fenofibrato, quando comparado com o outro, em uso do placebo. Os resultados desse subgrupo no estudo ACCORD são semelhantes às análises *post-hoc* realizadas em estudos anteriores, incluindo o Helsinki Heart Study,<sup>21</sup> o Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Trial<sup>22</sup> e o FIELD.<sup>23</sup>

Além da falta de eficácia, a terapia combinada está associada a um risco de elevação de aminotransferases, miosite e rabdomiólise. A ocorrência desses eventos adversos é mais frequente com o uso de doses elevadas de estatina e na presença de insuficiência renal, e parece ser menor quando as estatinas são combinadas ao fenofibrato.<sup>24</sup> Dessa forma, a Sociedade Brasileira de Diabetes, em seu posicionamento de 2015, não recomenda mais o uso rotineiro da associação fibrato-estatinas com o objetivo de reduzir o risco cardiovascular, devendo esta ser usada apenas para redução de risco de pancreatite em pacientes com triglicerídios acima de 500 mg/dℓ. Especificamente em homens diabéticos que apresentem triglicerídios acima de 204 mg/dℓ com HDL-c abaixo de 34 mg/dℓ, devido aos resultados da análise de subgrupo do estudo ACCORD-LIPID, a associação fibrato-estatina poderia ainda ser considerada útil, levando em conta que o benefício cardiovascular, nessa situação, é apenas presumido, necessitando ainda confirmação em estudos específicos com essa população.

## Ácido nicotínico | Niacina

Um dos principais objetivos no tratamento da dislipidemia diabética é a elevação do HDL-c, já que baixos níveis de HDL estão frequentemente associados a níveis elevados de triglicerídios e são, possivelmente, associados à agressividade da doença vascular observada nos pacientes diabéticos. Entretanto, a base de evidência para os fármacos que objetivem especificamente essas frações lipídicas é bem menos robusta que a que embasa o uso das estatinas. A niacina tem uma variedade de efeitos nos lipídios (redução da LDL, da ApoB e da Lp(a) e elevação da HDL e da ApoA1), sendo talvez o mais importante fator na elevação da HDL, esperando-se redução nos eventos cardiovasculares com o seu uso. Contudo, em dois grandes *trials* o ácido nicotínico falhou em reduzir desfechos cardiovasculares. Dessa forma, a SBD não mais recomenda a sua utilização em associação com as estatinas.

O estudo AIM-HIGH<sup>24</sup> foi um ensaio clínico randomizado que avaliou 3.414 pacientes com diabetes e doença arterial coronariana com LDL-c menor do que 180 mg/dℓ e comparou o uso da associação sinvastatina/ezetimiba com e sem ácido nicotínico. O resultado mostrou que, mesmo reduzindo significativamente a LDL-c e os triglicerídios, além de aumentar o HDL-c, a adição do ácido nicotínico falhou em reduzir o desfecho primário (morte coronariana, AVC isquêmico, hospitalização por síndrome isquêmica aguda ou revascularização), tendo sido, o estudo, interrompido prematuramente com 2 anos de seguimento por falta de eficácia.

O HPS2-THRIVE<sup>25</sup> foi um grande estudo multicêntrico que envolveu pacientes europeus e chineses cujo objetivo foi avaliar os efeitos da niacina de liberação estendida em pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares comparando-os

com placebo. O estudo, que envolveu mais de 25.000 pacientes utilizando a combinação de niacina de liberação estendida e o laropiranto (antagonista do receptor da prostaglandina para reduzir efeitos colaterais da niacina), falhou em demonstrar tais benefícios. Os critérios de inclusão consideravam pacientes com história de infarto agudo do miocárdio ou doença cerebrovascular ou doença arterial oclusiva periférica ou ainda diabetes *mellitus* associado à evidência de DAC sintomática, ratificando o alto risco cardiovascular da população do estudo. Tais pacientes estavam utilizando sinvastatina na dose de 40 mg e, caso necessário, havia a associação da ezetimiba na dose de 10 mg, com o objetivo de alcançar níveis adequados do LDL-c. O estudo foi interrompido precocemente, com média de seguimento de 3,9 anos. De acordo com os resultados, a adição da niacina e laropiranto não apresentou redução significativa de mortes coronárias, ataques cardíacos não fatais, AVC ou revascularização em comparação com a terapia com estatina. Somado a esse desfecho não favorável, verificou-se também um aumento estatisticamente significativo na incidência de alguns eventos sérios não fatais no grupo que recebeu o medicamento em estudo. Os efeitos colaterais mais comuns foram reações cutâneas (prurido e *rash*), reações gastrointestinais (diarreia), *flushing*, desenvolvimento de diabetes e efeitos musculoesqueléticos. Houve aumento definitivo no risco de miopatia quando da adição da combinação à sinvastatina, independentemente se em uso ou não da ezetimiba. Os resultados desse estudo com grande poder estatístico determinaram a retirada do fármaco (Cordaptive®), caracterizado pela associação da niacina com o laropiranto, do mercado farmacêutico.<sup>25</sup> Dessa forma, a SBD não recomenda mais a utilização de ácido nicotínico associado às estatinas por falta de eficácia em reduzir o risco cardiovascular.

## Ezetimiba

A ezetimiba é um inibidor da absorção intestinal do colesterol capaz de reduzir o LDL-c em torno de 20% quando usado isoladamente e um potencializador importante da redução do LDL-c quando associado a estatinas. Apesar dos efeitos comprovados na redução do LDL-c, a ezetimiba até o momento não tem um papel definido no panorama da redução do risco cardiovascular, já que carece de estudos mostrando redução de desfechos cardiovasculares. O estudo ENHANCE<sup>26</sup> avaliou 720 pacientes com hipercolesterolemia familiar randomizados para sinvastatina 80 mg ou sinvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg e não apresentou diferença no desfecho principal substituto, definido como a diferença de espessura médio-intimal em 24 meses. O estudo SHARP<sup>27</sup> avaliou a sinvastatina 20 mg associada à ezetimiba 10 mg vs. placebo em 9.270 pacientes com doença renal crônica e mostrou redução significativa de 17% ( $p = 0,0021$ ) no desfecho principal (morte coronariana e IAM não fatal, AVC não hemorrágico ou revascularização), porém o benefício foi atribuído à associação sinvastatina/ezetimiba, e não à ezetimiba isoladamente. A ezetimiba ainda é uma opção controversa. O estudo IMPROVE-IT comparou o efeito da sinvastatina 40 mg associada à ezetimiba 10 mg vs. sinvastatina 40 mg isolada em 18.144 pacientes com síndrome isquêmica aguda. Os desfechos primários ocorreram em 2.742 pacientes (34,7%) tratados com sinvastatina em monoterapia e em 2.572 doentes (32,7%) ( $p = 0,016$ ) tratados com

a combinação. Os pacientes em terapia dupla tiveram um risco combinado 6,4% menor de novo infarto, derrame, morte cardiovascular, hospitalização por angina instável e revascularização miocárdica. Os infartos isoladamente foram reduzidos em 13%, e acidente vascular cerebral não fatal, em 20%. Os pacientes foram seguidos em média por cerca de 6 anos, e alguns por até 8,5 anos. Assim, o estudo mostrou um claro benefício do tratamento com a combinação de sinvastatina e ezetimiba em pacientes com síndrome coronariana aguda e baixos níveis de LDL-c.<sup>28</sup>

## Tratamento não farmacológico

Embora existam poucas pesquisas clínicas, estudos observacionais sugerem que pacientes que consomem dietas saudáveis e realizam atividade física sistemática apresentam menor perspectiva para eventos cardiovasculares.<sup>29</sup> A perda de peso e o incremento de exercícios físicos levarão à redução de TG e à elevação do HDL-c. A cessação do tabagismo também constitui importante medida que deve ser aconselhada a todos os pacientes diabéticos, particularmente os dislipidêmicos.

Segundo a Diretriz de Terapia Nutricional nas Dislipidemias,<sup>30</sup> no plano alimentar, deve-se reduzir a ingestão de gorduras para 20 a 30% das calorias totais, sendo os ácidos graxos saturados menos de 7% das calorias totais, os ácidos graxos poli-insaturados menos de 10% das calorias totais e os ácidos graxos monoinsaturados menos de 20% das calorias totais. Também deve ser incentivado o consumo de 20 a 30 g de fibras por dia. O controle glicêmico pode, também, modificar benéficamente o perfil lipídico, particularmente naqueles com níveis muito elevados de triglicerídios e pobre controle glicêmico. Evidências sugerem que a modificação comportamental (plano alimentar e atividade física regular) adequada máxima reduz o LDL-c de 15 a 25 mg/dL.<sup>31</sup>

Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Pacientes com diabetes adultos devem avaliar lipídios ao diagnóstico e, a partir de então, anualmente. Caso necessário, avaliar com maior frequência até se atingirem os alvos lipídicos	<b>B</b>
Estabelecer modificações comportamentais. Essas medidas se acompanham de melhora do perfil lipídico	<b>A</b>
Diabéticos com DCV prévia devem ser tratados com estatina A meta deve ser uma redução do LDL-c em pelo menos 50% do basal, sendo recomendado tratamento intensivo com estatinas	<b>A</b>
Diabéticos com idade acima de 40 anos e sem DCV, mas com um ou mais fatores de risco (história familiar de DAC precoce, hipertensão, tabagismo, retinopatia ou albuminúria), devem fazer tratamento moderado com estatinas. A meta é a uma redução do LDL-c em pelo menos 30% do basal	<b>C</b>

Quadro 1 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O risco cardiovascular deve ser estratificado com uso da calculadora UKPDS em todos os pacientes com diabetes com menos de 40 anos ou acima de 40 anos que não apresentem fatores de risco, como hipertensão, tabagismo, micro ou macroalbuminúria, retinopatia ou história familiar de DAC precoce (homens antes dos 50 anos e mulheres antes dos 60 anos)	<b>A</b>
Pacientes que apresentarem risco coronariano (CHD) em 10 anos (risco intermediário-alto), avaliado pela calculadora UKPDS acima de 10%, devem usar estatinas Pacientes com risco CHD menor que 10% podem ser mantidos com medidas de estilo de vida	<b>A</b>
As metas terapêuticas para triglicerídios e HDL-c devem ser: TG < 150 mg/dL e HDL-c > 40 mg/dL (para homens) e > 50 mg/dL (para mulheres). Contudo, os níveis de LDL-c devem ser o alvo terapêutico primário a ser alcançado	<b>B</b>
Redução de TG e elevação de HDL-c com fibratos estão associadas a diminuição de eventos CV em pacientes de DCV, baixo HDL-c e LDL-c quase normal (dados de análise de subgrupo de pacientes com diabetes). Dados devem ser vistos com cautela	<b>C</b>
Terapia combinada de estatinas com outros hipolipemiantes não parece fornecer benefícios cardiovasculares adicionais à terapia com estatina isoladamente e não deve ser rotineiramente recomendada	<b>A</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Bertolucci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC *et al.* Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice – Position Statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2014;6:58.
- Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18.686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Maio 2015. 02/2015.
- Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF. Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in

(continua)

- 5,963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ *et al.*; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
  7. Kearney PM, Blackwell L, Collins R *et al.* Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;375:735-42.
  8. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
  9. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
  10. Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ *et al.* Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f1654.
  11. Blaha MJ. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort. *Lancet*. 2011;378:684-92.
  12. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Filho AC, Araújo DB, Cesena FY *et al.*; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol*. 2012;99 Suppl 2:1-28.
  13. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G *et al.*; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238-48.
  14. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-407.
  15. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J *et al.* Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation*. 2004;110(12):1557-63.
  16. Investigators GISSI-HF. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-9.
  17. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH *et al.* Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61.
  18. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
  19. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR *et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
  20. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA *et al.*; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1563-74.
  21. Frick MH, Elo O, Haapa K *et al.* Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-45.
  22. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:21-7.
  23. Scott R, O'Brien R, Fulcher G *et al.* Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32:493-8.
  24. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P *et al.*; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2007;357:2255-67.
  25. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial, design, pre specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *European Heart Journal*. 2013;34:1279-91.
  26. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG *et al.* Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2002;346:1673-82.
  27. Baigent C, Landray MJ, Reith C *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
  28. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Improved reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT). *Vnitřní Lékařství*. 2014;60(12):1095-101.
  29. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes (position statement). *Diabetes Care*. 2012;35:S25-S26.
  30. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes: Terapia Nutricional das Dislipidemias. 2010.
  31. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF *et al.* When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association task force on risk reduction. *Circulation*. 1997;95:1683-5.

# Prevenção Primária e Secundária da Doença Macrovascular

A doença macrovascular do paciente com diabetes é a própria doença aterosclerótica que incide em uma população não diabética; é, contudo, mais precoce, mais frequente e mais grave. A doença cardiovascular (DCV) é a maior causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes (A).<sup>1-3</sup> O termo “diabetes vascular” tem sido introduzido com o objetivo de chamar a atenção do clínico para a necessidade de desenvolver estratégias para a prevenção da DCV.

O tratamento ideal da hiperglicemia seria aquele que pudesse também propiciar benefícios na prevenção da doença macrovascular, além da prevenção da doença microvascular. Não existe, no entanto, até o momento, tratamento medicamentoso para a hiperglicemia que realmente apresente evidências de prevenção da DCV. Contrariamente, a mudança no estilo de vida (implementação de atividade física e dieta adequada) tem se mostrado uma medida altamente eficaz (B).<sup>1-5</sup>

A prevenção primária da doença macrovascular está relacionada com a própria prevenção do diabetes (B).<sup>4,5,11</sup> Consideram-se fatores de risco para desenvolver diabetes: idade > 40 anos, excesso de peso, sedentarismo e antecedente de diabetes na família, além de mulheres que tenham dado à luz recém-nascidos com peso  $\geq 4$  kg e pessoas com glicemia de jejum alterada ou tolerância diminuída à glicose (pré-diabetes). É importante lembrar que também está indicado pesquisar a eventual presença de diabetes em pacientes portadores de hipertensão e dislipidemia. São comorbidades frequentemente associadas e, em especial, no diabetes tipo 2.

A prevenção da DCV no diabetes está intimamente relacionada com o tratamento dos outros fatores de risco frequentemente associados ao diabetes, tais como: hipertensão, dislipidemia, obesidade, tabagismo e sedentarismo (B).<sup>6,7</sup> Esses fatores têm sido denominados, no seu conjunto, *risco cardiometabólico*. A importância prática do conceito de risco metabólico é o reconhecimento de que a presença de um desses fatores de risco leva obrigatoriamente à necessidade de pesquisar outros fatores e, conseqüentemente, ao tratamento adequado. É importante notar que esses fatores constituem risco tanto para diabetes como para DCV.<sup>8</sup>

A prevenção secundária compreende o tratamento e o controle adequado da hiperglicemia, com o uso de agentes orais, com insulina ou com outras medicações injetáveis (agonistas do receptor de GLP-1). Nessa etapa, continua sendo também

fundamental a mudança do estilo de vida: perda de peso por meio de dieta adequada e atividade física (B).<sup>9,10</sup>

Tanto na prevenção primária como na secundária, é altamente necessária a cessação do fumo. Esse fato deve ser amplamente enfatizado pelo clínico e incorporado em qualquer plano de prevenção de DCV. Recomenda-se que haja o desenvolvimento e a implementação de estratégias, tanto dirigidas para o paciente durante a consulta médica (aconselhamento, orientação, apoio psicológico e eventual farmacoterapia) como também à população em geral, mediante campanhas de esclarecimento sobre a relação do fumo com a DCV e outros malefícios relacionados.

Com relação à hipertensão arterial no paciente com diabetes, as metas dos níveis pressóricos a serem alcançados com o tratamento são de < 130/80 mmHg, idealmente < 120/80 mmHg. A associação de mais de um agente anti-hipertensivo pode ser necessária e recomendada.<sup>6</sup>

A dislipidemia é um preditor importante de DCV e deve ser agressivamente tratada. Os níveis desejáveis são: colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) < 70 mg/dℓ, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) > 40 mg/dℓ no homem e > 50 mg/dℓ na mulher e triglicerídios < 150 mg/dℓ.<sup>6</sup>

A mudança no estilo de vida, que seguramente é a principal medida de prevenção tanto da DCV como do diabetes, implica dieta adequada e exercício físico moderado por pelo menos 30 min diários. Além disso, tem também sido preconizada a intervenção farmacológica.<sup>11</sup> Dentre os fármacos recomendados, o ácido acetilsalicílico (AAS) tem sido universalmente aceito na prevenção secundária da DCV.

Diversos estudos foram e têm sido realizados com o objetivo de observar se, a longo prazo, a introdução de determinados medicamentos geralmente utilizados para o tratamento do diabetes pode também evitar ou diminuir eventos cardiovasculares: o Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications (DREAM), com a rosiglitazona; o Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR), com a nateglinida; possibilitando a redução de eventos cardiovasculares por meio da intervenção precoce com insulina glargina (ORIGIN), dentre outros. Os indivíduos incluídos nesses estudos foram pacientes em fases precoces do diabetes. O estudo ORIGIN mostrou efeito neutro da insulina na prevenção e progressão da doença macrovascular.<sup>12</sup> O estudo clássico United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostrou certo benefício da metformina<sup>13</sup> e



o Study to Prevent Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM), mostrou também benefício da acarbose em pré-diabetes.<sup>14</sup>

Quando o diabetes já está instalado, o controle intensivo da hiperglicemia, com o objetivo de prevenção secundária dos eventos cardiovasculares, tem sido assunto extensamente debatido na literatura médica.<sup>3,15,19</sup> O paciente com diabetes apresenta risco maior de desenvolver DCV, sendo, por exemplo, o mesmo de uma pessoa não diabética que já tenha tido um evento cardíaco. O indivíduo com diabetes é considerado um potencial paciente de DCV.

Na última década, com o objetivo de esclarecer se o controle intensivo da glicemia é capaz de reduzir o risco cardiovascular em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), diversos estudos a longo prazo foram lançados. Em 2008, dois desses estudos foram publicados: o Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) e o Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), os quais não mostraram significância em termos de redução de eventos cardiovasculares com o controle intensivo da glicemia.<sup>16-19</sup> Em contraste, um terceiro estudo, denominado Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), foi interrompido porque demonstrou aumento da mortalidade entre participantes randomizados para uma estratégia de controle intensivo, com meta de controle glicêmico de hemoglobina glicada (HbA1c) < 6%.<sup>20</sup> Uma revisão recente desses estudos, acompanhada de recomendações clínicas, foi publicada pela American Diabetes Association (ADA) com representantes da American Heart Association (AHA) e do American College of Cardiology (ACC).<sup>19</sup> Uma conclusão óbvia, mas que merece ser enfatizada, é que pacientes que conseguem facilmente obter e manter níveis baixos de HbA1c por meio de mudanças no estilo de vida, com ou sem farmacoterapia, não estão em risco de desenvolver eventos cardiovasculares e, portanto, não precisam elevar os níveis de HbA1c. Os autores concluem que os achados de mortalidade dos estudos ACCORD, ADVANCE e VADT não implicam mudança de meta da HbA1c. A redução da HbA1c para níveis < 7% tem mostrado redução da retinopatia, nefropatia e neuropatia tanto no diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) como no tipo 2. Quanto à doença macrovascular, estudos clínicos randomizados não demonstraram redução de eventos cardiovasculares seja no DM1, seja no DM2.<sup>2,15,21</sup>

A meta da HbA1c deve ser individualizada: para pacientes mais jovens, com expectativa maior de vida e sem risco significativo de hipoglicemia, níveis < 7% podem ser recomendados; para pacientes mais idosos, com risco de hipoglicemia e DCV, níveis em torno de 7% são mais aceitáveis.

Em conclusão, para redução primária e secundária do risco cardiovascular, persistem as recomendações de meta < 7% para HbA1c, devendo, contudo, haver flexibilização e individualização para cada paciente. As recomendações das metas de tratamento para hipertensão e dislipidemia devem ser enfatizadas. Em pacientes com diabetes, estatinas e profilaxia com AAS persistem como pilares na redução do risco cardiometabólico, sendo obrigatória a cessação do tabagismo.

Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A doença macrovascular é a causa mais frequente de morbidade e mortalidade nos pacientes com diabetes	<b>A</b>
A prevenção primária do diabetes implica mudança do estilo de vida (dieta e exercício)	<b>B</b>
A prevenção primária da doença macrovascular está relacionada com a própria prevenção do diabetes	<b>B</b>
A prevenção secundária implica o controle da dislipidemia e da hipertensão arterial e comorbidades frequentemente associadas ao diabetes	<b>B</b>
Com relação ao controle da glicemia, a meta da HbA1c deve ser individualizada: para pacientes mais jovens, com maior expectativa de vida e sem risco significativo de hipoglicemia, níveis < 7% devem ser recomendados	<b>B</b>
Cessaçãõ do tabagismo é mandatória	<b>A</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. *Diabetes Care*. 1979; 2: 120-6.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-12.
- Deedwania PC, Fonseca VA. Diabetes, pre-diabetes and cardiovascular risk: Shifting the paradigm. *Am J Med*. 2005; 118: 939-47.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG *et al*. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-50.
- Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M *et al*. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3230-6.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H *et al*. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-91.
- Stettler C, Allemann S, Jüni P *et al*. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006; 152: 27-38.
- American Diabetes Association. Understanding cardiometabolic risk. Broadening risk assessment and management. Clinical Education Program Series. Disponível em: [www.diabetes.org](http://www.diabetes.org). Acesso em: 2009.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY *et al*. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2643-53.

10. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP *et al.* Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545-59.
11. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL *et al.* Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation.* 2007; 115: 114-26.
12. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Eng J Med.* 2012; Jun 9.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in over-weight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998; 352: 854-65.
14. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R *et al.* Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003; 290: 486-94.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577-89.
16. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G *et al.* Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 421-31.
17. Duckworth W, Abaira C, Moritz T *et al.* Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360(2): 129-39.
18. Patel A, MacMahon S, Calmers J *et al.*; Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-72.
19. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO *et al.* Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the Accord, Advance and the VA Diabetes Trials. *Diabetes Care.* 2009; 32: 187-92.
20. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 24.
21. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care.* 1999; 22: 99-111.

# Tratamento com Insulina em Pacientes Internados

## Introdução

A administração de insulina é parte fundamental do tratamento de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e em diversas situações também daqueles com DM tipo 2 (DM2). A insulina está disponível para o tratamento do diabetes há mais de 85 anos; no entanto, somente nas últimas duas décadas foram introduzidas importantes alterações nas formulações da insulina, assim como a medida da glicemia capilar com mínimo desconforto para o paciente e com segurança nos resultados obtidos. Esses fatos, aliados ao melhor conhecimento da fisiopatologia da doença e da necessidade da manutenção da glicemia dentro de alvos bastante estritos, ocasionaram uma verdadeira revolução no conceito da melhor terapia possível. O conceito de bom controle da glicemia envolve educação do paciente, familiares, cuidadores e médicos para a escolha de medicamentos e do ajuste das doses de insulina com base em algoritmos, além de possibilitar maior flexibilidade nos hábitos de vida sem perder a qualidade da atenção.<sup>1</sup>

Durante a hospitalização, a hiperglicemia pode afetar negativamente o balanço hídrico (pela glicosúria e desidratação), a função imune e a inflamação, pois está associada a depressão da função leucocitária, adesão de granulócitos, quimiotaxia, fagocitose, formação de superóxidos, o que pode aumentar o influxo de polióis e de produtos de glicação avançada.<sup>2,3</sup> Essas alterações são reversíveis com a correção da hiperglicemia.

Até pouco tempo, o estado hiperglicêmico do paciente hospitalizado era visto apenas como um efeito dos hormônios contrarreguladores em situações de estresse, como o hormônio do crescimento (GH), a epinefrina e o cortisol. Atualmente, estudos prospectivos de intervenção demonstram que a hiperglicemia hospitalar está associada ao aumento da morbimortalidade e que a manutenção da glicemia em intervalo curto reduz esses desfechos.<sup>4</sup> Pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), em ventilação mecânica e no pós-operatório foram randomizados para dois alvos glicêmicos. No grupo que manteve glicemia entre 80 e 110 mg/dℓ, houve redução importante da mortalidade (4,6 vs. 8%). Além disso, houve diminuição de sepse (-46%), insuficiência renal aguda com necessidade de diálise (-41%), transfusão sanguínea (-41%) e neuropatia do paciente grave (-44%). Demonstrou-se que a permanência hospitalar aumenta 1 dia a cada 50 mg/dℓ de glicose > 150 mg/dℓ.<sup>5</sup>

## Abordagem ao paciente não crítico internado

São múltiplas as indicações do uso de insulina no tratamento do DM2; dentre elas, hiperglicemia grave, cetoacidose ou coma hiperosmolar, ou para aqueles que não respondem ao tratamento com dieta, exercício e/ou medicamentos anti-hiperglicemiantes em monoterapia ou em combinação. Além disso, para pacientes hospitalizados, também está indicado o uso de insulina.<sup>6</sup>

Dependendo da situação clínica, pacientes internados não necessitam obrigatoriamente de insulinização. De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA), a terapêutica com insulina deve ser iniciada para tratamento de hiperglicemia persistente a partir de um limiar de aproximadamente 180 mg/dℓ.

Uma vez que a terapia de insulina seja iniciada, objetiva-se meta de glicemia de 140 a 180 mg/dℓ, recomendada para a maioria dos pacientes internados. Metas mais rigorosas, como 110 a 140 mg/dℓ, podem ser apropriadas para pacientes selecionados como pacientes estáveis com controle glicêmico rígido anterior, desde que isso possa ser conseguido sem hipoglicemia significativa. Metas menos exigentes podem ser apropriadas em pacientes com comorbidades graves.<sup>7</sup>

No entanto, trata-se de uma recomendação geral que a metformina seja descontinuada, principalmente para procedimentos cirúrgicos (mesmo que simples) e quando houver necessidade de utilizar contraste radiológico, devido ao risco de acidose láctica e de insuficiência renal pós-contraste. Outros agentes orais podem ser mantidos, quando em situação clínica leve, ou pode-se mantê-los e adicionar insulina em algumas situações. Em quadros isquêmicos, coronarianos e cerebrais, as sulfonilureias devem ser descontinuadas. No entanto, a dificuldade no manuseio de pacientes graves com fármacos orais praticamente induz a insulinização naqueles em ambiente hospitalar.<sup>8</sup>

Para o sucesso na insulino terapia, são vários os aspectos a serem analisados em pacientes internados e em estado hiperglicêmico. É necessário avaliar se a hiperglicemia é recente, relacionada com o estresse ou se o paciente já é diabético. Os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) são de utilidade nesse caso, pois a hiperglicemia aguda não aumenta os seus níveis.<sup>9</sup> Se o paciente for diabético, é necessário estar bem documentado o tipo de diabetes (1 ou 2), quais medicações estavam em

uso e como era o seu controle metabólico prévio à internação. Como várias medicações têm efeito hiperglicemiante, é importante saber quais os medicamentos em uso e sua real necessidade (como utilização de esteroides, imunossupressores e antipsicóticos).<sup>10</sup> Para o planejamento terapêutico, deve-se também considerar o tipo de dieta prescrito ao paciente, se está em jejum, em nutrição enteral ou parenteral e se recebe infusão de soro glicosado. No planejamento, consideram-se também o horário das refeições e dos procedimentos e a necessidade de suspensão das refeições ou não. Por vezes, situações clínicas como náuseas, vômitos ou anorexia podem comprometer a insulinização. Obviamente, é importante conhecer o grau de treinamento da enfermagem e orientar com detalhes todas as características do processo.

Um protocolo de gerenciamento de hipoglicemia deve ser adotado e aplicado por cada hospital. É necessário estabelecer um plano de prevenção e tratamento da hipoglicemia para cada paciente. Os episódios de hipoglicemia no hospital devem ser documentados no prontuário médico e monitorados. A hipoglicemia é definida como níveis de glicose no sangue < 70 mg/dℓ em pacientes ambulatoriais. A hipoglicemia grave em pacientes hospitalizados é definida por muitos como < 40 mg/dℓ, embora níveis de 50 mg/dℓ já levem à disfunção cognitiva em indivíduos normais.<sup>11</sup>

É importante que o paciente seja corretamente orientado desde o início da internação sobre todos os passos e objetivos do tratamento com insulina no período hospitalar; além disso, ele deve estar preparado para manter o controle adequado do tratamento no momento da alta.<sup>12</sup>

## Abordagem no estado peroperatório

Nesse aspecto, devemos considerar se o paciente será submetido à cirurgia de urgência ou se ela é eletiva.

Em procedimentos de urgência, é essencial que o paciente seja mantido em ótimo estado de hidratação e que seja controlado metabolicamente com insulina de ação rápida ou análogos ultrarrápidos. Pode ser utilizado o esquema de insulina em bomba de infusão.<sup>13</sup> Prepara-se a solução diluindo-se 100 UI de insulina regular humana ou análogo ultrarrápido em 100 mL de soro fisiológico. Assim, fica-se com uma solução com 1 UI por mL. A infusão adequada é em torno de 0,1 UI/kg de peso/hora, mas deve ser titulada pelo monitoramento. Pacientes obesos e com grande resistência insulínica necessitam de doses maiores. Deve ser estipulada uma meta a ser alcançada, geralmente entre 80 e 150 mg/dℓ. Assim, por meio do monitoramento da glicemia capilar, devemos adequar a velocidade de infusão. Se a glicemia estiver < 100 mg/dℓ, recomenda-se interromper a infusão; se < 70 mg/dℓ, iniciar infusão de uma ampola de glicose a 50% e reavaliar a glicemia. Por outro lado, se os valores estiverem acima do limite superior preconizado (150 mg/dℓ), aumentar a infusão entre 30 e 50%; e se estiver com valores muito elevados (> 300 mg/dℓ), recomenda-se duplicar ou até mesmo quadruplicar a velocidade de infusão. Quando o paciente já estiver se alimentando por via oral (VO) ou mesmo enteral, recomenda-se a troca da via intravenosa (IV) por subcutânea (SC) e, nessa situação, deve-se utilizar insulina basal (*neutral protamine Hagedorn* [NPH] ou análogos de ação prolongada) antes da refeição matinal. É preciso

iniciar com dose correspondente a 2/3 ou 50% do total de insulina regular necessária no dia anterior. Mesmo assim, recomendam-se a manutenção do monitoramento e a utilização de insulinas rápidas nas refeições.

Para cirurgias eletivas, o paciente deve ser preparado para realizar o procedimento em um estado metabólico ótimo. É recomendável que, além do controle adequado, haja monitoramento e identificação das eventuais morbidades associadas, assim como das complicações crônicas da doença. A avaliação cardiovascular prévia é essencial e o paciente necessita de avaliações clínica, laboratorial e eletrocardiográfica. Qualquer suspeita clínica deve ser seguida de investigação adequada. Para os pacientes com DM2 e que apresentem outros fatores de risco (p. ex., hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e história de eventos cardiovasculares prévios ou até mesmo história familiar), essa investigação deve ser bem detalhada.

O tipo de terapia de controle glicêmico durante o período peroperatório vai depender do grau de controle glicêmico prévio e do tipo de diabetes, de terapia prévia e de cirurgia.

Recomenda-se a suspensão do eventual uso de metformina 2 dias antes do procedimento. Se a doença estiver bem controlada e o paciente em uso de agentes hipoglicemiantes orais, esses devem ser suspensos no dia da cirurgia, devendo-se controlar o paciente com insulina prandial. Aos pacientes que já utilizam insulina, deve-se administrar glicose para evitar hipoglicemia e tratar com insulina regular ou análogo ultrarrápido. Aqueles que utilizam fármacos orais geralmente não necessitam de insulina para cirurgias pequenas e procedimentos diagnósticos não invasivos. Para cirurgias maiores, usa-se insulina, e a melhor técnica é administrar com bomba de infusão, como descrito anteriormente.

## Tratamento em situações clínicas críticas

Uma situação frequente em clínica é a descompensação glicêmica pós-infarto do miocárdio. Devido à elevação dos hormônios contrarreguladores, cortisol e catecolaminas, que acontece pela situação de estresse agudo, ocorre elevação da glicemia. Esta se acompanha de mortalidade intra-hospitalar elevada, tanto em pacientes já reconhecidamente diabéticos como em não diabéticos.<sup>14</sup> Nessa situação, é essencial a manutenção da glicemia dentro de um intervalo estreito como entre 100 e 150 mg/dℓ. Além disso, é imprescindível que se evitem situações de hipoglicemia devido ao risco cardiovascular associado (prolongamento do intervalo QT e risco de taquiarritmia). No estudo Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) ficou demonstrado que a infusão de glicose, insulina e potássio no período imediato pós-infarto melhora a sobrevida a longo prazo tanto em diabéticos como em não diabéticos.<sup>15</sup> O exato mecanismo desse efeito não é totalmente conhecido, mas deve ser lembrado que a ação energética dos ácidos graxos livres no miocárdio normal passa a ser fator desencadeante de sobrecarga de cálcio e arritmia em miocárdio isquêmico. Em estudos experimentais, ficou demonstrado que ácidos graxos livres aumentam a demanda de oxigênio no miocárdio isquêmico e reduzem a contratilidade muscular cardíaca. A administração de insulina reduz os ácidos graxos livres e facilita a captação de glicose pelo miocárdio; além disso,

reduz a degradação proteica do miocárdio e o tromboxano A2 (TXA2) e a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1).<sup>16</sup>

Em outras situações clínicas graves, o princípio de insulinação é semelhante à condição descrita para o infarto do miocárdio.

## Referências bibliográficas

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes and development and progression of long term complications. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
2. Davi G, Catalano I, Averna M *et al.* Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1769-74.
3. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009; 373(9677): 1798-807.
4. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Eng J Med.* 2001; 345: 1359-67.
5. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM *et al.* Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009; 180(8): 821-7.
6. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 1119-31.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care.* 2015 Jan; 38(1): S80-5.
8. United Kingdom Prospective Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837-53.
9. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB *et al.* A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2447-53.
10. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF *et al.* American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals [published correction in *Diabetes Care.* 2004; 27: 856]. *Diabetes Care.* 2004; 27: 553-91.
11. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1902-12.
12. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM *et al.* Insulin therapy in type 2 diabetic patients suppress plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med.* 1993; 10: 27-32.
13. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS *et al.* Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care.* 2004; 27(2): 461-7.
14. Capes SE, Hunt D, Malberg K *et al.* Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000; 355: 773-8.
15. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H *et al.* Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction long-term results of Diabetes and Insulin Glucose Infusion in Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation.* 1999; 99: 2626-32.
16. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM *et al.* Insulin therapy in type 2 diabetic patients suppress plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med.* 1993; 10: 27-32.

# Preparo Pré e Pós-Operatório do Paciente com Diabetes Mellitus

## Introdução

Mais de 50% dos pacientes diabéticos têm chance de serem submetidos a alguma cirurgia pelo menos uma vez na vida (B).<sup>1,2</sup> O diagnóstico do DM e a preparação adequada desses indivíduos podem reduzir significativamente os riscos de complicações e também o tempo de internação.

Um grupo observou o risco de mortalidade 1,5 vez maior em pacientes diabéticos;<sup>3</sup> por outro lado, outros grupos mostraram não haver diferença na mortalidade em pacientes diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização coronariana (A).<sup>4,5</sup>

Avaliações mais recentes mostraram redução da mortalidade em pacientes diabéticos submetidos à cirurgia cardíaca quando em tratamento insulínico intensivo.<sup>6-8</sup>

Essa observação também foi evidenciada em outras séries: pacientes infartados, diabéticos ou não, submetidos à angioplastia primária, em tratamento insulínico intensivo, mostraram redução de cerca de 30% na mortalidade.<sup>9</sup> Resultados semelhantes foram encontrados por Van den Berghe, que avaliou mais de 1.500 pacientes, diabéticos ou não, internados em UTI, em sua grande maioria em pós-operatório imediato e também submetidos a esquema insulínico intensivo, com redução significativa de morbimortalidade (A).<sup>10</sup>

Mais duas publicações do mesmo grupo belga evidenciaram redução da morbimortalidade em pacientes internados em UTI e submetidos à terapia insulínica intensiva. Vale ressaltar que tais vantagens foram mais evidentes naqueles que permaneceram internados por um período superior a 3 dias (A).<sup>11,12</sup>

## Complicações cirúrgicas

O estresse cirúrgico pode desencadear cetose e cetoacidose, que, por sua vez, pode ocasionar outras condições, tais como desequilíbrio hidreletrolítico e distensão abdominal, podendo inclusive sugerir a necessidade de nova intervenção.

Por outro lado, o risco de hipoglicemia, em consequência do jejum prolongado ou até mesmo como complicação da insulínização intensiva, também é outro problema possível.

O diabetes mal controlado predispõe a uma pior resposta à infecção. A hiperglicemia altera a função leucocitária, especialmente a quimiotaxia e a fagocitose, aumentando o risco de sangramento e prejudicando tanto o processo inflamatório quanto o de cicatrização. Além disso, induz estresse oxidativo e trombose (B).<sup>13,14</sup>

As complicações anestésicas (arritmias, hipotensão e depressão respiratória) e as cardíacas (infarto agudo do miocárdio [IAM] e edema agudo do pulmão [EAP]) merecem toda atenção durante o procedimento cirúrgico, bem como no pós-operatório (Quadro 1).

## Alterações metabólicas

O trauma cirúrgico, que se inicia na indução anestésica, acarreta efeitos metabólicos, como aumento dos hormônios da contrarregulação insulínica, tais como: catecolaminas, cortisol, glucagon e hormônio do crescimento (GH). Essas alterações são responsáveis pelo intenso catabolismo – fenômeno observado no período pós-operatório (A).

## Cuidados pré-operatórios

A avaliação das funções renal, cardiovascular e neurológica deve ser realizada no período pré-operatório de intervenções eletivas. Adicionalmente, as funções respiratória e hepática também precisam ser avaliadas.

## Avaliação da função renal

Como a nefropatia diabética está presente em grande número de pacientes diabéticos, tipo 1 ou 2, a avaliação da função renal

**Quadro 1** Complicações cirúrgicas em diabéticos.

Metabólicas
• Hiperglicemia
• Cetoacidose
• Coma hiperosmolar
• Hipoglicemia
• Distúrbio eletrolítico
Anestésicas
• Arritmia
• Hipotensão (choque)
• Depressão respiratória
Cardíacas
• Infarto agudo do miocárdio
• Edema agudo de pulmão (hipervolemia)
Renais
• Insuficiência renal aguda (choque, sepse)
Infecciosas

se impõe nesse período. Dosagem de ureia, creatinina e eletrólitos (Na, K, Mg), além da urinálise, costuma ser suficiente.

Em pessoas com diabetes de longa evolução, é válida uma investigação mais minuciosa, uma vez que o manejo da hiperglicemia nos pacientes com insuficiência renal é desafiador devido ao risco elevado de episódios de hipoglicemia. Tal avaliação deve ser realizada por meio do *clearance* de creatinina em urina de 24 h ou rastreamento pela medida de albumina em amostra isolada de urina (primeira da manhã ou casual), em função da acurácia diagnóstica e facilidade desse tipo de coleta. Pode ser medido também o índice albumina-creatinina.<sup>15,16</sup>

## Avaliação da função cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é comumente encontrada em pacientes diabéticos, e mais de 50% desses pacientes morrerão dessa complicação. Essa situação se agrava ainda mais com a idade e com a duração do diabetes. Vale ressaltar que a frequência de isquemia miocárdica silenciosa está aumentada, a qual pode ocorrer em até 57% dos pacientes diabéticos. Desse modo, recomenda-se avaliação detalhada da função cardiovascular no pré-operatório.<sup>17</sup>

Exames mais sofisticados vão se tornando disponíveis como, por exemplo, escore de cálcio, possibilitando a quantificação de cálcio coronariano por tomografia computadorizada (A).<sup>18</sup>

Angiotomografia coronariana e ultrassonografia intravascular também são exames capazes de identificar lesões não detectadas pelos exames mais convencionais (Quadro 2).

### Quadro 2 Rotina de exames cardiovasculares.

Exame físico: avaliação de hipotensão postural e pulsos periféricos
Eletrocardiograma (ECG)
Ecocardiograma – ultrassonografia intravascular (USIV)
Teste ergométrico (caso haja alteração no ECG)
Cintigrafia cardíaca (caso haja alteração no teste de esforço)
MAPA (portadores de hipertensão arterial mal controlados)

MAPA: monitoramento ambulatorial da pressão arterial.

## Avaliação neurológica

Tem como principal objetivo detectar a presença de neuropatia autonômica, complicação comumente encontrada, em especial, em pacientes com diabetes de longa duração.

Exames básicos como medida da pressão arterial nas posições deitada e ortostática e avaliação da frequência cardíaca em repouso são capazes de sinalizar para a possibilidade de neuropatia cardiovascular.<sup>19,20</sup> A presença de hipotensão postural e a frequência cardíaca fixa, tal como em transplantados, são alguns sinais que podem advertir quanto à presença de neuropatia autonômica cardiovascular.

Deve-se investigar também neuropatia gastrointestinal, como gastroparesia diabética, e geniturinária (bexiga neurogênica).

## Uso de insulina

Quando for instituída a insulinização venosa, é necessário ter atenção especial ao potássio. Recomenda-se a avaliação da

calemia a cada 2 a 4 h. Quando for necessário repor, fazê-lo com até 20 mEq/l de cloreto de potássio (KCl), à razão de 100 mEq/h, desde que a função renal seja normal (Quadro 3).

Tão logo se restabeleça a alimentação por via oral, a infusão de insulina deve ser interrompida. A interrupção deve ser precedida pela aplicação de pequena dose de insulina regular e seguida do restabelecimento do tratamento prévio.

### Quadro 3 Protocolo de insulinização venosa.

Solução: 100 unidades de insulina regular adicionadas a 100 mℓ de soro fisiológico (0,9%). Em cada 1 mℓ – 1 U de insulina	
Monitoramento horário da glicemia (período pré e pós-operatório)	
Dose inicial: 1 U/h	
Glicemia	Insulina (u/h)
< 70	0 (fazer 20 mℓ de glicose a 50%)
70 a 100	0
101 a 150	1
151 a 200	2
201 a 250	4
251 a 300	6
301 a 350	8
> 401	Fazer <i>bolus</i> de 0,1 U/kg

## Cirurgias eletivas

### Em pacientes diabéticos insulínodépendentes

Para procedimentos de pequena duração ou que não necessitem de anestesia geral, usar 1/3 ou 1/2 da dose habitual da insulina de depósito utilizada (Quadro 4).

Monitorar glicemia capilar a cada 2 a 4 h, com reposição de insulina regular subcutânea (SC) ou análogo ultrarrápido, de acordo com o esquema:

Glicemia	Insulina
< 120	Não aplicar
120 a 160	1 unidade
161 a 200	2 unidades
201 a 250	4 unidades
251 a 300	6 unidades
> 301	Rever necessidade de insulinização venosa

### Em pacientes diabéticos tipo 2

Suspender hipoglicemiante oral, 1 a 2 dias antes da cirurgia. Manter dieta com rigor e monitorar a glicemia capilar. Se necessário, fazer insulina de depósito e/ou insulina regular (Quadro 4).

No dia da cirurgia, poderá ser feito 1/3 ou 1/2 da dose da insulina de depósito, caso tenha sido utilizada previamente.

No pós-operatório, recomenda-se o monitoramento da glicemia a cada 3 a 4 h, com reposição de insulina regular ou análogo ultrarrápido, de acordo com o esquema:

Glicemia	Insulina
< 120	Não aplicar
120 a 160	2 unidades
161 a 200	4 unidades
201 a 250	6 unidades
251 a 300	8 unidades
> 301	Rever necessidade de insulinização venosa

Quadro 4 Recomendações para diabéticos durante cirurgia.

Recomendações	Grau de recomendação
<b>Metas gerais</b>	
Prevenir hipoglicemia, cetoacidose e distúrbio hidreletrolítico	A
Controlar hiperglicemia	B
Agendar cirurgias eletivas pela manhã	B
Reintroduzir alimentação via oral, assim que possível	B
<b>Controle glicêmico</b>	
<b>Usar insulina venosa durante a cirurgia</b>	
Em todos os diabéticos insulino-dependentes	A
Em todos os procedimentos maiores	A
Em todos os procedimentos que necessitem anestesia geral	B
Em cirurgias pequenas na presença de hiperglicemia ou cetose	B
<b>Para diabéticos tipo 2</b>	
Suspender hipoglicemiantes orais: 48-72 h antes	B
Monitorar glicemia capilar	A
Se necessário, usar insulina de depósito	A
Insulina durante a cirurgia: IV ou SC, dependendo da glicemia	B

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Cirurgias de emergência

A qualquer momento, pacientes diabéticos podem necessitar de cirurgia de emergência. Nessa circunstância, é necessário tomar algumas medidas práticas e rápidas, resumidas no Quadro 5.

Algumas situações especiais, tais como obesidade, infecção intensa com sepse, uso de corticosteroides, transplantes e *bypass* cardiopulmonar, necessitam de altas doses de insulina. Alguns autores sugerem que a glicemia capilar seja realizada a cada 15 a 30 min nas cirurgias de *bypass* cardiopulmonar (B).<sup>2</sup>

Quadro 5 Diabetes e cirurgia de emergência.

Coletar sangue para: hemograma, glicose, ureia, creatinina, eletrólitos (Na, K, Mg) e gasometria
Coletar urina para urinálise
ECG
Iniciar hidratação parenteral
Em caso de choque: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acesso venoso profundo</li> <li>• Solução salina</li> <li>• Aminas</li> </ul>
Em caso de cetoacidose ou hiperglicemia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retardar temporariamente a cirurgia</li> <li>• Iniciar infusão venosa de insulina*</li> </ul>
Monitorar glicemia horária

\*Em geral, são necessárias altas doses de insulina.

## Considerações finais

O número de procedimentos cirúrgicos em pacientes diabéticos vem aumentando, provavelmente pelo aumento da sobrevida. Conseqüentemente, tais pacientes são passíveis de sofrerem mais intervenções (cardiovasculares, oftalmológicas e vasculares periféricas).

Por outro lado, a morbimortalidade vem reduzindo, sem dúvida, em decorrência dos cuidados pré e pós-operatórios, pela vigilância rigorosa da glicemia com utilização de insulina venosa, além dos cuidados pós-operatórios em unidades apropriadas (A).

Em 2009, foi publicado o estudo denominado Nice-Sugar (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation), em que foram randomizados mais de 6.000 pacientes em dois grupos, a saber:

- Grupo 1: insulinização intensiva, com alvo glicêmico entre 81 e 108 mg/dℓ
- Grupo 2: controle convencional, com glicemia < 180 mg/dℓ.

Cerca de 20% dos pacientes estudados, em ambos os grupos, eram diabéticos.

Foi encontrado aumento significativo da mortalidade, bem como do número de hipoglicemias graves (< 40 mg/dℓ) no grupo de insulinização intensiva (A).<sup>21</sup> Com base nessas informações, devemos ser mais cautelosos e menos rigorosos em alvos glicêmicos tão estritos, quando utilizarmos insulinização venosa em UTI.

## Referências bibliográficas

1. Medhi M, Marshall MC, Burke HB *et al.* HbA1c predicts length of stay in patients admitted for coronary artery bypass surgery. *Heart Dis.* 2001; 3: 77-9.
2. Hirsch IB, McGill JB *et al.* Role of insulin in management of surgical patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1990; 13(9): 980-91.
3. Miles Kiewicz RM *et al.* Diabetes and anesthesia the past decade. *Br J Anaesth.* 1922; 68: 198.
4. Barzilay JI *et al.* Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged ≥ 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study-CASS-registry). *Am J Cardiol.* 1994; 74: 334.



5. Laurie GM *et al.* Influence of diabetes mellitus on the results of bypass surgery. *JAMA*. 1986; 256: 2967.
6. Lazaar HI *et al.* Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 145-50.
7. Lazaar HI *et al.* Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004;109: 1497-502.
8. Torsten D *et al.* Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann Thorac Surg*. 2003; 755: 721-8.
9. Van der Horts ICC *et al.* Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiology*. 2003; 42: 784-91.
10. Van den Berghe GP *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359-67.
11. Van den Berghe GP *et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Eng. J. Med*. 2006; 354: 449-61.
12. Van den Berghe GP *et al.* Tight blood glucose control with insulin in the ICU. *Chest*. 2007; 132: 268-78.
13. Ahmann AI. Inpatient management of hospitalized patients with type 2 diabetes. *Cur Diabetes Reports*. 2004; 4: 346-51.
14. Clement S *et al.* Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004; 27(2): 553-91.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl): S4-S88.
16. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(5): 850-86.
17. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE *et al.* Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1954-61.
18. Jasinowdolinski D, Szarf G. Escore de cálcio na avaliação cardiovascular do paciente com Diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51: 294-8.
19. Ziegler D, Laux G, Dannehl K *et al.* Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med*. 1992; 9: 166.
20. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews*. 1999; 7: 342.
21. Finfer S (The Nice Sugar Study investigators). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Eng J Med*. 2009; 360: 1283-97.

# Cirurgia Bariátrica

## Introdução

A palavra bariátrica nasceu no século 20 e tem sua raiz etimológica na palavra grega *barys* ou *baras* – que significa “pesado” ou “pesadez” e “peso que abruma” – e, no vocábulo latino, *iatria* – do grego, *iatrikos*, que significa “relativo ao tratamento médico”. O termo cirurgia bariátrica foi descrito pelo Dr. Edward Mason, pai da cirurgia bariátrica, em *The Bariatric Colloquium in Iowa City*, em 1977, anos após o nascimento da cirurgia para induzir perda de peso, em 1954. A primeira definição de cirurgia metabólica foi feita por Buchwald e Varco (C), em 1978, que a definiram como a “manipulação cirúrgica de um órgão ou sistema sem doença com o intuito de obter um resultado biológico que leve a uma melhora potencial na saúde”.<sup>1-4</sup> O procedimento realizado era a exclusão ileal para tratamento da hipercolesterolemia familiar; essa cirurgia foi posteriormente abandonada por causar efeitos colaterais indesejáveis (B).<sup>5</sup> Tanto a Sociedade Brasileira como a Americana de Cirurgia Bariátrica mudaram sua denominação para Sociedade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. O entendimento atual é que a maioria das cirurgias tem componentes relacionados com a perda de peso por restrição ou disabsorção (bariátrica) e elementos hormonais e metabólicos, que, conjuntamente, levam à resolução das comorbidades associadas (metabólica).

A prevalência global de diabetes está aumentando, o que é atribuível ao incremento de novos casos, impulsionado por maiores taxas de obesidade, além do envelhecimento da população em consequência do declínio da mortalidade por todas as causas. (B)<sup>6,7</sup> Embora a prevalência seja maior em países desenvolvidos, a elevação das taxas de diabetes é maior nos países em desenvolvimento. O envelhecimento está associado ao declínio da função das células beta do pâncreas, com baixos níveis de insulina plasmática e aumentada resistência à insulina (C).<sup>8-10</sup>

Atualmente, a obesidade mórbida é definida pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) americano como um índice de massa corporal (IMC)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, ou  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> na presença de doenças associadas à obesidade (B).<sup>11</sup> Nos EUA, entre 1980 e 2004, a prevalência de obesidade dobrou (IMC  $\geq 30$ ), passando a incluir mais de 30% da população, embora tenha permanecido estável na última pesquisa populacional nos EUA (B).<sup>12,13</sup> Por sua vez, no Brasil, houve aumento na taxa de sobrepeso de 43,2% (2006) para 51,0% (2012). Já a prevalência de obesidade aumentou significativamente de 11,6% para 17,4%, em todas as faixas etárias, para ambos os sexos e em todos os níveis de escolaridade.<sup>14</sup>

A maioria dos grandes estudos epidemiológicos e a longo prazo indica que a obesidade está associada ao aumento de mortalidade (A) e que a expectativa de vida dos obesos é

reduzida em cerca de 5 a 20 anos (B).<sup>15-17</sup> Observa-se, ainda, ao tomar o caminho inverso, que a perda de peso está associada à melhora dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e à menor mortalidade.<sup>16</sup> Assim, nos últimos anos, tem ocorrido a busca sem sucesso de terapêuticas eficazes para perda de peso.

O tratamento da obesidade com terapias comportamentais (dieta e exercícios) e medicamentos apresenta resultados relativamente ineficazes na manutenção do peso perdido. Na obesidade mórbida, esses resultados são ainda mais desapontadores. A partir de 1991, várias sociedades médicas internacionais estabeleceram, como critério de recomendação da cirurgia bariátrica, o insucesso do tratamento clínico em pacientes com IMC  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> ou  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>, nos casos de comorbidades graves associadas à possível reversão com o emagrecimento induzido pela cirurgia.<sup>11,18</sup> Somando-se a isso, antes de indicar algum procedimento cirúrgico, deve-se ainda considerar: presença de risco cirúrgico aceitável; esclarecimento do paciente quanto ao seguimento a longo prazo e à manutenção de terapias dietéticas e suplementação vitamínica durante toda a vida; realização do procedimento por cirurgião habilitado; possibilidade de avaliação e seguimento com equipe multiprofissional das áreas clínica (endocrinologia), nutricional e psiquiátrica (B).<sup>19</sup>

## Impacto metabólico da cirurgia bariátrica no diabetes mellitus tipo 2

Uma das primeiras grandes séries de cirurgias em pacientes diabéticos é o estudo de Greenville (B), no qual 165 indivíduos diabéticos foram submetidos a *bypass* gástrico e 83% permaneceram em remissão do DM após 14 anos de seguimento.<sup>20</sup> No Swedish Obesity Study (SOS) (A), que comparou um grupo de pacientes operados com outro de não operados, após 2 anos de seguimento, os dados do SOS indicaram prevalência de DM de 8% no grupo-controle e 1% no grupo operado e, após 10 anos, 24% no grupo-controle e apenas 7% no operado.<sup>16</sup> Vários outros estudos demonstram remissão entre 70 e 90% dos casos, sendo evidentes menores taxas nos pacientes usuários de insulina, nos quais a capacidade funcional das células beta pode estar muito comprometida. Por outro lado, a totalidade dos pacientes que utilizam hipoglicemiantes orais reverte o DM com a cirurgia (C).<sup>21,22</sup>

A cirurgia bariátrica, conforme demonstrado pelo SOS, é capaz de reduzir em 80% a incidência de DM2 (A).<sup>23</sup> A questão-chave é se também é capaz de reverter o DM2 e suas complicações, visto que as opções de intervenção no estilo de

vida e farmacoterápicas para o tratamento de obesidade não o são (A).<sup>24,25</sup> Em pacientes obesos, com DM2, estudos observacionais têm mostrado remissão do diabetes (B).<sup>16</sup> Em quase 90% dos pacientes ocorre remissão a curto prazo (A);<sup>26</sup> a longo prazo, os dados, em sua maioria, são provenientes de estudos observacionais. Na avaliação da coorte prospectiva do SOS, a taxa de remissão em 2 anos depois da cirurgia foi de 16,4% no grupo-controle e 72,3% no grupo cirurgia; em 15 anos, as taxas de remissão diminuíram para 6,5% nos pacientes do grupo-controle e para 30,4% no grupo cirúrgico. A incidência cumulativa de complicações microvasculares foi de 20,6 por 1.000 pessoas-ano no grupo cirúrgico, metade do que ocorreu nos controles. Complicações macrovasculares, em 15 anos, foram observadas em 44,2 por 1.000 pessoas-ano no grupo-controle, e em 31,7 por 1.000 pessoas-ano no grupo cirúrgico (B).<sup>27</sup> No entanto, o impacto da cirurgia tanto na remissão do DM2 como na incidência de suas complicações microvasculares e macrovasculares, a longo prazo, permanece aguardando confirmação em *trials* clínicos randomizados. Um pequeno *trial* clínico randomizado, realizado recentemente, encontrou benefícios similares entre a cirurgia de banda gástrica ajustável ou manejo clínico em pacientes com DM2 a curto prazo.<sup>28</sup> No SLIMM-T2D,<sup>29</sup> também conduzido recentemente, mas com base em uma abordagem *single-center* e com uma amostra pequena, foi comparado o *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB) com uma abordagem multidisciplinar conhecida como Why WAIT, com base no Look AHEAD.<sup>30</sup> Ao fim de 1 ano, 58% dos pacientes após RYGB mantinham glicemia de jejum menor que 126, ou hemoglobina glicada menor que 6,5%, em comparação com apenas 16% do grupo Why WAIT. Enquanto são aguardados *trials* clínicos maiores e com maior *follow-up* que estão por vir em breve,<sup>31</sup> a melhor decisão atual é de que, aparentemente, há benefício a curto prazo com a cirurgia na remissão do DM2 (B).

O efeito da cirurgia bariátrica na resolução do DM pode variar entre os diferentes procedimentos. Para as derivações biliopancreática e duodenal *switch*, a taxa de resolução do DM2 é de 98,9%; de 83,7% para o *bypass* gastrointestinal; de 71,6% para a gastroplastia; e de 47,9% para a banda gástrica (B).<sup>19</sup> A interposição ileal associada à gastrectomia vertical (II-GV) foi avaliada em 120 pacientes obesos mórbidos após um seguimento médio de 38 meses (25 a 61 meses), determinando resolução do DM2 em 84% deles (C). O estudo SOS mostrou diminuição de mortalidade em 29%, de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral em 34%. No entanto, o consumo de bebidas alcóolicas e os problemas relacionados com esse consumo aumentaram mais de cinco vezes no grupo que se submeteu à cirurgia bariátrica. A cirurgia bariátrica apresenta resultados favoráveis aos fatores de risco cardiovasculares. Há nítida melhora do perfil lipídico, da hipertensão arterial, da apneia de sono, além de redução da hipertrofia ventricular esquerda e espessamento da camada íntima média das carótidas após a cirurgia. Mingrone *et al.* mostraram dados de comparação entre o *bypass* gástrico ou cirurgia de derivação biliodigestiva (DBP) e o tratamento convencional. Sessenta pacientes com pelo menos 5 anos de diabetes e IMC acima de 35 eram randomicamente divididos entre os três grupos. Após 2 anos de acompanhamento, nenhum paciente do grupo de tratamento medicamentoso convencional apresentava remissão

do diabetes. A remissão estava presente em 75% do grupo *bypass* e 95% do grupo DBP. De modo interessante, a remissão relacionada com o *bypass* dependeu da perda de peso, fato que não aconteceu na DBP. O grupo de tratamento clínico apresentou um controle pressórico mais adequado. No grupo DBP, a diminuição dos lipídios (colesterol e triglicerídios) foi mais acentuada.<sup>32</sup> Schauer *et al.* analisaram 150 pacientes com obesidade mórbida e diabetes descompensado. Foram randomicamente divididos em três grupos: tratamento clínico, *bypass* gástrico ou gastrectomia vertical. Após 12 meses, o controle glicêmico medido pela HbA1c e a perda de peso foram melhores no grupo operado, mas praticamente idênticos entre os dois tipos de cirurgia (HbA1c *bypass* – 6,4; HbA1c gastrectomia – 6,6; perda de peso *bypass* – 29 kg; e gastrectomia – 25 kg).<sup>33</sup>

## Mecanismos de ação das técnicas cirúrgicas sobre a fisiopatologia do diabetes

### Cirurgias restritivas

As cirurgias puramente restritivas são representadas pela antiga gastroplastia vertical de Mason, uma técnica praticamente abandonada no Brasil devido ao reganho de peso e por sua inferioridade de resultados ponderais e metabólicos quando em comparação com o *bypass* gástrico. A versão atual da técnica puramente restritiva é a banda gástrica. O mecanismo de ação dessa técnica sobre o diabetes resume-se à redução da resistência à insulina decorrente da perda de peso em si (Figura 1). Embora existam trabalhos publicados que mostrem resultados positivos sobre a remissão do diabetes,<sup>34</sup> isso não corresponde à prática encontrada em todos os centros.<sup>28</sup> Além disso, há uma tendência natural a não divulgar/publicar os resultados insatisfatórios sobre a perda de peso e inferiores na melhora das comorbidades. O SOS

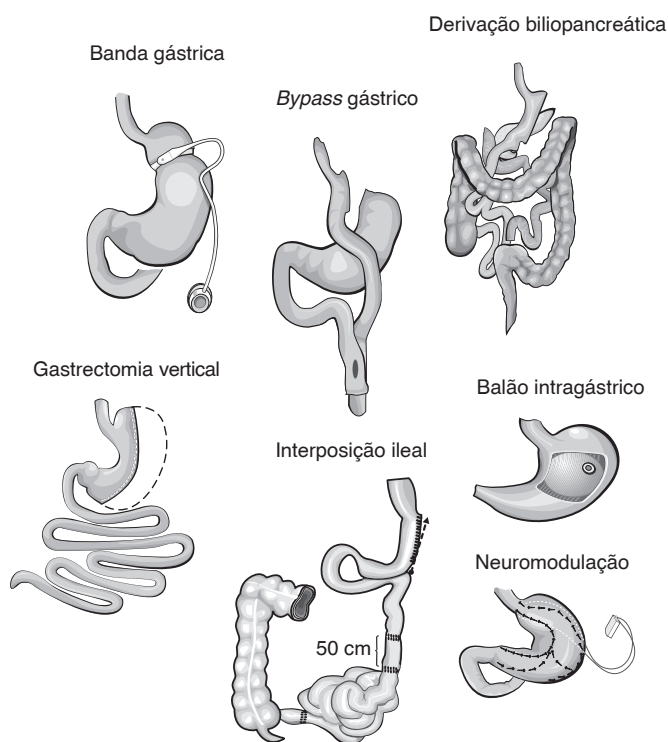


Figura 1 Cirurgias antiobesidade.

demonstra perdas ponderais de 25% do peso corporal após 10 anos do *bypass* gástrico *versus* 13% na banda gástrica. A redução da insulinemia é de 54 e 25%, respectivamente, mais uma vez indicando a inferioridade das técnicas puramente restritivas (B).<sup>16</sup>

## Cirurgias disabsortivas

Os procedimentos disabsortivos são efetivos para reduzir o peso e melhorar a sensibilidade à insulina. O primeiro procedimento bariátrico utilizado foi a derivação jejunoileal, iniciada em 1954 e caracterizada por perdas maciças de peso, mas associada a altas taxas de complicações, tais como desnutrição, litíase renal e insuficiência hepática. Tal técnica foi abandonada. A versão atual e eficaz do método disabsortivo é representada pela DBP, cuja perda de peso média é de 80% sobre o peso excessivo inicial, com reversão do diabetes em pelo menos 85% dos casos. O sucesso dessa cirurgia em pacientes diabéticos é reflexo da menor absorção de lipídios (provável redução da lipotoxicidade) e da intensa melhora da sensibilidade à insulina.<sup>32</sup> A DBP melhora a sensibilidade à insulina de maneira mais intensa que a cirurgia de Capella. Tais mudanças na sensibilidade à insulina e diminuição da adiposopatia estão implicadas na melhora aguda e crônica da homeostase glicêmica (B).<sup>33,35</sup> Isso, no entanto, não a torna a cirurgia mais comum, que ainda é o RYGB, pois, na DBP, as complicações crônicas (em especial a desnutrição) são mais temidas, muito embora recentemente tenham se encontrado taxas semelhantes de complicações nutricionais.<sup>32,36</sup>

## Cirurgias hormonoincretínicas

A cirurgia de gastroplastia vertical com derivação jejunoileal é vista como uma evolução da gastroplastia vertical de Mason. Inicialmente, atribuíram-se resultados superiores à característica restritiva da cirurgia associada a uma disabsorção imposta pela derivação jejunoileal. Além disso, vários trabalhos de observação mostraram melhora do controle glicêmico poucos dias após a cirurgia, não sendo possível atribuir esses resultados ao emagrecimento e tampouco à melhora da resistência à insulina (B).<sup>37</sup> Na verdade, atribui-se à intensa redução da ingestão alimentar, acompanhada da paradoxal redução do apetite, à diminuição da produção do hormônio grelina (um orexígeno endógeno) pela exclusão do fundo gástrico do trânsito alimentar (C).<sup>38,39</sup> Essa redução deve ser importante na prevenção do reganho de peso a longo prazo. A reversão do diabetes deve-se a um aumento da sensibilidade à insulina associado à melhora da função das células beta, incluindo a recuperação da primeira fase de secreção de insulina (C).<sup>4</sup> Essa recuperação deve-se ao aumento do hormônio gastrointestinal com ação incretínica, peptídio semelhante ao glucagon (GLP-1), secundário à derivação jejunoileal. Ao contrário do GLP-1, demonstrou-se queda do nível do polipeptídio insulinoatrópico dependente de glicose (GIP) após cirurgia bariátrica em três estudos e aumento deste em um estudo. Assim, ainda é incerta a participação desse hormônio na melhora da resistência insulínica após cirurgia bariátrica (B).<sup>40,41</sup> Com exceção de algumas situações específicas, qualquer perda de peso determina melhora na sensibilidade insulínica. Essa melhora é diretamente proporcional à perda de peso, em especial quando a gordura envolvida é a visceral, uma vez que a gordura subcutânea apresenta sensibilidade menor à insulina.<sup>42</sup>

A compreensão de como o trânsito gastrointestinal é alterado pela cirurgia bariátrica pode ser a chave para interpretar seus impactantes efeitos metabólicos, que vão além da perda de peso. A cirurgia bariátrica consistentemente determina mudanças na função da célula beta (B).<sup>42</sup> Além disso, é possível observar diminuição da concentração de insulina em jejum e secreção de insulina em resposta à glicose intravenosa, oral ou em refeições mistas. Há também estreita correlação entre as alterações da função da célula beta e a melhora na sensibilidade à insulina depois da perda de peso. Após banda gástrica (BG) e significativa perda de peso, por exemplo, observa-se aumento da secreção de insulina. Demonstrou-se aumento significativo da resposta insulínica aguda após teste venoso de tolerância à glicose (IVGTT) em indivíduos com sobrepeso.<sup>43</sup> O comprometimento da primeira fase da secreção de insulina pode ser revertido após DBP em obesos mórbidos com DM2 e após II-GV em pacientes com DM2 não obesos mórbidos (A).<sup>44</sup> A melhora da sensibilidade insulínica é superior com as técnicas de DBP e II-GV em relação ao *bypass* e desse último em relação à banda. Nessas duas últimas técnicas, a melhora na sensibilidade insulínica é proporcional e dependente da perda de peso, mostrando limitação no mecanismo hormonometabólico. Estudos com teste oral de tolerância à glicose (TTOG) reforçam a similaridade da resposta entre as técnicas DBP e II-GV, com melhora na produção total de insulina, no fator de potenciação, na sensibilidade da célula beta à glicose, no índice de sensibilidade oral (OGIS) e no chamado *rate sensitivity*; no entanto, na II-GV, esses resultados foram independentes da perda de peso, ocorrendo na mesma magnitude em pacientes diabéticos com peso normal, sobrepeso ou obesos (B).<sup>44,45</sup>

## Seleção de pacientes

O primeiro consenso de indicação da cirurgia bariátrica foi desenvolvido em 1986. Acrescentou-se o critério de IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> à necessidade de consentimento livre e informado, detalhando as complicações possíveis, e à exigência de atendimento e seguimento multidisciplinar a longo prazo. Para pacientes com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, na presença de comorbidades significativas com possibilidade de melhora ou reversão, indica-se cirurgia bariátrica. Esse critério se aplica aos diabéticos do tipo 2 (A).<sup>18</sup> Uma discussão em aberto refere-se a pacientes diabéticos do tipo 2 com IMC > 32 kg/m<sup>2</sup>, embora não haja evidência suficiente para recomendar a favor ou contra a realização de cirurgia bariátrica.<sup>46</sup>

Alguns autores advogam a indicação cirúrgica em casos selecionados. Um argumento favorável a essa discussão é que alguns pacientes mal controlados metabolicamente com IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> atingirão esses valores ao serem mais bem controlados, por exemplo, com insulina, passando a preencher o critério vigente. Pacientes e médicos esclarecidos sobre os riscos e benefícios potenciais devem tomar tal decisão.

De acordo com a American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE), o tratamento cirúrgico do DM2 pode ser considerado para:<sup>47</sup>

- Pacientes com IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> sem outros problemas médicos coexistentes e aqueles em cujo caso a cirurgia metabólica não esteja associada a risco excessivo

- Pacientes com IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> que apresentam uma ou mais comorbidades relacionadas com a obesidade grave, tais como DM2, hipertensão, hiperlipidemia etc.
- Pacientes que apresentam IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> a 34,9 kg/m<sup>2</sup>, com diabetes ou síndrome metabólica (evidência ainda limitada).

É preciso salientar que a cirurgia metabólica é contraindicada nas seguintes circunstâncias:<sup>48</sup>

- Ausência de um período de controle médico pré-operatório identificável
- Pacientes incapazes de aderir a um seguimento médico prolongado
- Presença de distúrbios psicóticos não estabilizados, depressão grave, distúrbios de personalidade e dietéticos, a menos que o paciente seja especificamente liberado por psiquiatra experiente em obesidade
- Uso abusivo de álcool e/ou dependência de drogas
- Pacientes incapazes de cuidar de si mesmos e que não disponham de apoio familiar ou social adequado.

Embora a cirurgia seja segura, com taxas de mortalidade < 1% no período peroperatório, alguns pacientes apresentarão riscos adicionais atribuíveis às complicações crônicas, micro e macrovasculares. Deve-se concentrar atenção especial na avaliação do risco cardiovascular nesses pacientes.

## Recomendações e conclusões

Deve-se considerar a obesidade uma doença neuroquímica, crônica e recidivante. Assim, seu tratamento deve incluir abordagens a longo prazo. A aceitação do tratamento cirúrgico dos pacientes diabéticos depende da percepção destes e dos médicos, da influência da obesidade na fisiopatologia da doença e da possibilidade de intervenção duradoura sobre a obesidade. A cirurgia bariátrica, que promove prevenção e reversão a longo prazo da doença, pode alterar essa percepção. De modo geral, após todas as cirurgias bariátricas ou metabólicas, as doenças associadas como diabetes, hipertensão e dislipidemias obtiveram altas taxas de resolução, ficando a diferença principal entre elas no enfoque na perda de peso (bariátrica) ou em mudanças hormonais que melhoram alterações metabólicas (metabólica). Tem sido apontada a redução de 5 a 10% do peso corporal como eficaz em melhorar o controle do diabetes ou em promover a reversão da doença nas suas fases iniciais. No entanto, esses dados referem-se a pacientes com sobrepeso ou obesidade grau I. Nos casos de obesidade grau III e na superobesidade (IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>), essa redução, embora útil, é muito modesta para atingir os objetivos do tratamento de diabetes. Além disso, caso se considere o diabetes uma doença relacionada com a disfunção do eixo enteroinsular, a diminuição de peso deixa de ser o foco único, sendo acrescida da modulação da produção prandial de insulina. Pode-se alcançar essa modulação ao menos pela técnica de Capella. Da parte dos pacientes, há o medo e a ansiedade gerados pela ideia de cirurgias chamadas radicais. Da parte dos diabetologistas, não há dúvida de que o diabetes é uma doença crônica que deve ser radicalmente tratada, a fim de evitar complicações crônicas.

Vários estudos indicam melhora geral da qualidade de vida, mesmo diante de restrições dietéticas impostas pela cirurgia. A reversão ou a melhora do diabetes e as alterações metabólicas associadas são acrescidas da melhora da aparência física e das oportunidades sociais e econômicas. Portanto, a potencial reversão do diabetes nesses pacientes faz com que a cirurgia bariátrica seja considerada uma opção terapêutica para todos os pacientes obesos mórbidos diabéticos. As técnicas de gastroplastia com derivação gastrojejunal (conhecida como cirurgia de Fobi-Capella), derivação biliopancreática (cirurgia de Scopinaro/*duodenal switch*) e gastrectomia vertical foram aprovadas pelos órgãos regulatórios brasileiros e internacionais, são eficazes e têm seu perfil de segurança bem-definido a curto e longo prazos. Qualquer nova proposta cirúrgica como um protocolo de pesquisa acadêmico e ético deve, em primeiro lugar, demonstrar resultados similares aos das técnicas vigentes antes de ser regulamentada e utilizada em larga escala.

## Referências bibliográficas

1. Buchwald H. Lowering of cholesterol absorption and blood levels by ileal exclusion. *Experimental Basis and Preliminary Clinical Report*. *Circulation*. 1964; 29: 713-20.
2. Buchwald H. Metabolic surgery: a brief history and perspective. *Surg Obes Relat Dis*. 2010; 6: 221-2.
3. Muscelli E *et al*. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med*. 2005; 118: 51-7.
4. Fellici AC *et al*. Surgical treatment of type 2 diabetes in subjects with mild obesity: mechanisms underlying metabolic improvements. *Obes Surg*. 2015; 25: 36-44.
5. Buchwald H *et al*. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990; 323: 946-55.
6. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet*. 2007; 369: 750-6.
7. Lind M *et al*. Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetologia*. 2013; 56: 2601-8.
8. Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75: 70-8.
9. Sinclair AJ *et al*. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*. 2011; 37(Suppl 3): S27-38.
10. Guardado-Mendoza R *et al*. Pancreatic islet amyloidosis, betacell apoptosis, and alpha-cell proliferation are determinants of islet remodeling in type-2 diabetic baboons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 13992-7.
11. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 956-61.
12. Ogden CL *et al*. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006; 295: 1549-55.
13. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK *et al*. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014; 311: 806-14.
14. Malta DC, Andrade SC, Claro RM *et al*. Trends in prevalence of overweight and obesity in adults in 26 Brazilian state capitals and the Federal District from 2006 to 2012. *Rev Bras Epidemiol*. 2014; 17(Suppl 1): 267-76.

15. Adams KF *et al.* Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* 2006; 355: 763-78.
16. Sjostrom L *et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2683-93.
17. Ng M *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014; 384: 766-81.
18. Jensen MD *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014; 129: S102-38.
19. Buchwald H *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292: 1724-37.
20. Pories WJ *et al.* Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55: 582S-585S.
21. Hirsch FF *et al.* Comparison of metabolic effects of surgical-induced massive weight loss in patients with long-term remission versus non-remission of type 2 diabetes. *Obes Surg.* 2012; 22: 910-7.
22. Lima MM *et al.* Acute effect of roux-en-y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 3871-5.
23. Carlsson LM *et al.* Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2012; 367: 695-704.
24. Norris SL *et al.* Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD004096.
25. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD002968.
26. Buchwald H *et al.* Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009; 122: 248-256 e5.
27. Sjostrom L *et al.* Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA.* 2014; 311: 2297-304.
28. Ding SA *et al.* Adjustable gastric band surgery or medical management in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2546-56.
29. Halperin F *et al.* Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2014; 149: 716-26.
30. Look ARG *et al.* Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369: 145-54.
31. Ikramuddin S *et al.* Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 413-22.
32. Mingrone G *et al.* Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1577-85.
33. Schauer PR *et al.* Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1567-76.
34. Wentworth JM *et al.* Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 545-52.
35. Vasques AC *et al.* Epicardial and pericardial fat in type 2 diabetes: favourable effects of biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2015; 25: 477-85.
36. Ballesteros-Pomar MD *et al.* Biliopancreatic diversion for severe obesity: long-term effectiveness and nutritional complications. *Obes Surg.* 2015 May 17. [Epub ahead of print.]
37. Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC *et al.* The insulina tolerance test in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res.* 2001; 9: 763-9.
38. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2608-15.
39. Geloneze B *et al.* Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2003; 13: 17-22.
40. Svane MS, Bojsen-Moller KN, Madsbad S *et al.* Updates in weight loss surgery and gastrointestinal peptides. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22: 21-8.
41. Novaes FS *et al.* Recovery of the incretin effect in type 2 diabetic patients after biliopancreatic diversion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 1984-8.
42. Lima MM *et al.* Visceral fat resection in humans: effect on insulina sensitivity, betacell function, adipokines, and inflammatory markers. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21: E182-9.
43. Wentworth JM *et al.* Gastric band surgery leads to improved insulin secretion in overweight people with type 2 diabetes. *Obes Surg.* 2015 May 21. [Epub ahead of print.]
44. De Paula AL *et al.* Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21 a 34 kg/m(2). *Surg Obes Relat Dis.* 2010; 6: 296- 304.
45. DePaula AL, Stival AR, Halpern A *et al.* Surgical treatment of morbid obesity: mid-term outcomes of the laparoscopic ileal interposition associated to a sleeve gastrectomy in 120 patients. *Obes Surg.* 2011; 21: 668-75.
46. Jensen MD *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 2985-3023.
47. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient – 2013. *Endocrine Practice.* 2013;19(2). Disponivel em: <https://www.aace.com/files/publish-ahead-of-print-final-version.pdf>. Acesso em: 04 de março de 2015.
48. Fried M, Yumuk V, Oppert JM *et al.* Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts.* 2013; 6: 449-468. DOI: 10.1159/000355480.

# Transplante de Pâncreas

O sucesso do transplante de pâncreas relaciona-se com a melhora da qualidade de vida dos pacientes, não só pela dieta mais flexível, mas também pela interrupção do uso de múltiplas doses de insulina exógena e das medições diárias de glicemia capilar. Os pacientes passam a apresentar glicemia estável, sem as tão comuns e lesivas excursões glicêmicas e sem as complicações agudas (como hipoglicemia e cetoacidose). Esse benefício é maior quanto mais difícil era o controle anterior ao transplante, como verificado nos pacientes com diabetes *mellitus* (DM) hiperlábil.<sup>1,2</sup>

Em relação às complicações crônicas, não há dados de medicina baseada em evidências que comprovem a capacidade do transplante em revertê-las. Entretanto, vários trabalhos sugerem que a estabilização, ou mesmo a reversão, dessas complicações possa ocorrer, sobretudo as relacionadas com neuropatia e microangiopatia. Esse procedimento é geralmente realizado depois de 20 anos de diabetes estabelecido, mas não há dados na literatura para determinar se o transplante realizado precocemente possa prevenir essas complicações.<sup>3,4</sup>

Os pacientes transplantados necessitam de imunossupressão contínua, o que pode acarretar inúmeros efeitos colaterais. Portanto, deve-se avaliar seu benefício em comparação com a evolução das complicações crônicas do diabetes e da qualidade de vida do candidato ao procedimento.

A taxa de mortalidade tende a diminuir com a maior experiência dos centros transplantadores e, se comparada com a dos centros de maior experiência, deve ser inferior a 5% no primeiro ano após o transplante. A mortalidade relaciona-se sobretudo com processos infecciosos e complicações cardiovasculares.<sup>4</sup>

Deve-se optar por realizar o transplante de pâncreas em centros terciários que já apresentem experiência em transplante renal, com um programa de transplante renal ativo e equipados para lidar adequadamente com as necessidades médicas e psicossociais complexas de doentes transplantados a longo prazo.

A seguir, as indicações para o transplante de pâncreas:

- Indica-se transplante simultâneo de pâncreas e rim a pacientes com DM tipo 1 (DM1) ou insulino dependentes com insuficiência renal em nível dialítico ou na sua iminência. Essa modalidade apresenta os melhores resultados tanto para a sobrevida do paciente quanto do enxerto. A melhora na qualidade de vida é marcante<sup>5,6</sup>
- Recomenda-se transplante de pâncreas após o de rim a pacientes com DM1 ou insulino dependentes submetidos a transplante renal, com sucesso, com *clearance* de creatinina

> 55 a 60 mL/min e que apresentem instabilidade glicêmica importante ou hipoglicemias assintomáticas, apesar de estarem em tratamento insulínico intensivo individualizado e supervisionado por profissional com experiência nessa modalidade de terapia. A redução da função renal após o transplante de pâncreas é variável, mas, em geral, oscila ao redor de 25% ou mais. Vários centros indicam transplante devido à piora de complicações crônicas existentes, com base na possibilidade de interromper essa progressão ou mesmo revertê-la, principalmente neuropatia e retinopatia em fase não proliferativa. Não há evidências baseadas em medicina para essas indicações, embora vários trabalhos demonstrem melhora de complicações crônicas, da sobrevida e da qualidade de vida.<sup>2,4,5</sup> Os dados da literatura, incluídos os de nosso grupo, mostram redução dos procedimentos oftalmológicos, como laserterapia e vitrectomia, de maneira marcante após o segundo ano de transplante, com aumento da ocorrência de catarata. Entretanto, para portadores de retinopatia diabética proliferativa, os resultados na literatura ainda são conflitantes, sendo que em alguns pacientes esse distúrbio pode piorar

- Indica-se transplante isolado de pâncreas a pacientes com DM1 ou insulino dependentes, com história de crises frequentes de descompensações em hipoglicemias e/ou hiperglicemias, apesar de orientação e tratamento intensivo individualizado por profissionais com experiência nessa modalidade de terapia. A presença de hipoglicemias assintomáticas é a principal indicação para o transplante isolado de pâncreas. Outra potencial indicação é para pacientes que apresentem problemas clínicos e emocionais com a terapia exógena de insulina que os incapacitem de ter uma vida normal.<sup>1,2,4,5</sup> Os candidatos devem apresentar *clearance* de creatinina > 70 mL/min, em razão do esperado declínio na função renal associado à utilização de inibidores de calcineurina. Assim, o transplante isolado de pâncreas é considerado um fator de risco potencial de perda da função renal, de modo que, após 10 anos, até 40% dos transplantados poderão necessitar de um transplante de rim. As indicações relacionadas com a piora das complicações crônicas do diabetes, tendo como base a possibilidade de melhora ou mesmo de reversão destas após o transplante, não têm, até o momento, respaldo em medicina baseada em evidência, devendo ser avaliadas em relação ao risco não desprezível de mortalidade e do alto risco de morbidade do procedimento cirúrgico
- Apesar da melhora dos resultados, o transplante de ilhotas é uma terapia ainda experimental na maioria dos países que a realizam. Recomenda-se a pessoas com DM1, hiperlábeis,

ou com quadros de hipoglicemia assintomática. Outra indicação é o autotransplante de ilhotas para portadores de pancreatite crônica dolorosa, que, além de bons resultados no controle da glicemia, dispensa a utilização de imunossuppressores.<sup>7</sup> Em razão de problemas técnicos, em geral esses pacientes devem apresentar peso normal ou baixo e não utilizar altas doses de insulina (< 0,7 U/kg). Apesar de ser um método pouco invasivo em comparação com o transplante de órgão total, demanda alta tecnologia para a purificação das ilhotas e geralmente são necessárias duas ou mais infusões de ilhotas para obter insulinoindpendência. Após 5 anos do transplante de ilhotas, a taxa de pacientes isentos de utilizar insulina exógena é de cerca de 10%, mas existe redução na ocorrência de hipoglicemias graves. Estudos internacionais apontam que essa modalidade é mais cara que o transplante de órgão total. Dados emergentes demonstram que o transplante de ilhotas pode estabilizar e/ou reverter várias complicações diabéticas secundárias, entretanto maiores estudos são necessários para comparar o transplante de ilhotas com as demais opções terapêuticas disponíveis. Metas atuais objetivam estender a durabilidade do controle glicêmico e estimular que o transplante de ilhotas esteja mais amplamente disponível para os pacientes que dele necessitem.<sup>8</sup>

Quadro 1 Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Imunossupressão deve incluir terapia de indução, inibidores de calcineurina, micofenolato de mofetila ou derivado e esteroides	A
Drenagem exócrina entérica é superior à vesical	B
Transplante simultâneo de pâncreas e rim é altamente custo-efetivo	C
Transplante isolado de pâncreas é uma terapia com potencial de controlar as complicações crônicas do diabetes. Trabalhos clínicos randomizados são necessários para comprovar o potencial de melhora	C
O transplante simultâneo de pâncreas e rim apresenta os melhores resultados em relação à sobrevida do paciente e dos enxertos renal e pancreático	A

(continua)

Quadro 1 Recomendações e conclusões (continuação).

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O transplante de rim com doador vivo relacionado deverá ser realizado, sempre que possível, com o objetivo de diminuir o tempo em terapia renal substitutiva. Se necessário, o transplante de pâncreas após rim será indicado posteriormente	B
Transplante isolado de pâncreas é uma terapia com potencial de controlar as complicações crônicas do diabetes. Trabalhos clínicos randomizados são necessários para comprovar o potencial de melhora	C

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DER. Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes mellitus (technical review). *Diabetes Care*. 2000;23:112-6.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations: pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:S120.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations: pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(4):935.
- Larsen JL. Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocrine Reviews*. 2004;25:919-46.
- Sa JR, Gonzalez AM, Melaragno CS, et al. Pancreas and islet transplantation in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):355-66.
- Lindahl JP, Hartmann A, Horneland R, Holdaas H, Reisæter AV, Midtvedt K, Leivestad T, Oyen O, Jenssen T. Improved patient survival with simultaneous pancreas and kidney transplantation in recipients with diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia*. 2013;56(6):1364-71.
- Robertson RP. Pancreas and islet transplantation: an evidence-based analysis. In: Vora J, Buse J. Evidence-based management of diabetes 1. Shrewsbury: TFM Publishing Limited; 2012. p. 211-22.
- Shapiro AM. State of the art of clinical islet transplantation and novel protocols of immunosuppression. *Current Diabetes Reports*. 2011;11(5):345-354.



# Indicação de Vacinas

## Introdução

As duas medidas mais efetivas para prevenir doenças infecciosas são as higiênicas e a imunização. A decisão para recomendar uma vacina envolve a avaliação dos riscos da doença, os benefícios da vacinação e os riscos associados à sua realização.<sup>1</sup>

Pacientes com diabetes *mellitus* (DM) apresentam maior risco presumido de infecção pneumocócica grave e complicações decorrentes de *influenza* (dados insuficientes para calcular a taxa), recomendando-se atenção especial a essas vacinas em pacientes diabéticos (Quadro 1).

Os níveis glicêmicos são importantes para o manejo e acompanhamento dos pacientes diabéticos, porém não existem relatos na literatura que contraindiquem vacinação por alteração dos níveis glicêmicos, bem como pontos de corte glicêmicos que contraindiquem as vacinas. Não se considera o DM desaconselhável a nenhuma vacina, respeitando suas indicações de acordo com cada faixa etária. Estudos com vacinação pneumocócica, em pacientes de alto risco (incluindo diabéticos, doentes coronarianos, com insuficiência cardíaca congestiva e doença pulmonar crônica), têm eficácia em torno de 57%.

Não há dados quanto ao risco de doença grave ou complicações da *influenza* em pacientes diabéticos; contudo,

*influenza* é um fator de risco para infecção bacteriana grave. A vacinação deve ser uma estratégia essencial do cuidado primário em todas as faixas etárias e, dessa forma, o médico deve atualizar sempre o cartão vacinal de seu paciente.

## Vacina pneumocócica

Recomenda-se vacina conjugada pneumocócica 13-valente a todas as crianças entre 2 e 23 meses de idade, a crianças de alto risco entre 24 e 71 meses de idade e a adultos maiores de 65 anos (Quadro 2). Indica-se vacina polissacaríde pneumocócica a pacientes com mais de 2 anos. A eficácia dessa vacina em pacientes diabéticos tem variado em torno de 65 a 84%. Pacientes com insuficiência renal ou síndrome nefrótica poderão receber a segunda dose após um intervalo de 5 anos da primeira dose.

## Vacina contra influenza

Recomenda-se, atualmente, a crianças com 6 meses ou mais, com DM. Entre pacientes diabéticos, a vacinação reduziu em 54% o número de hospitalizações e em 58% a taxa de mortalidade. Deve-se administrá-la anualmente.

Quadro 1 Esquema recomendado de vacinação no adulto.<sup>2</sup>

Vacina	Faixa etária		
	19 a 49 anos	50 a 64 anos	65 ou +
Tétano, difteria e pertússis (dT, dTpa)	Uma dose de dT a cada 10 anos Substituir uma dose de dT por dTpa		
HPV	Três doses (0, 2 e 6 meses)		
MMR	Uma dose	Uma dose	
Varicela	Duas doses (0 e 4 a 8 semanas)		
<i>Influenza</i>	Recomendada a diabéticos: uma dose anual	Uma dose anual	
Pneumocócica polissacaríde (PPSV23)	Recomendada a diabéticos: uma ou duas doses		Uma dose
Hepatite A	Duas doses (0 e 6 a 12 meses)		
Hepatite B	Três doses (0, 1 a 2 e 4 a 6 meses)		
Meningocócica	Uma dose		
Herpes-zóster	Mais de 60 anos: uma dose		
Febre amarela	Primeira dose a partir dos 9 meses e reforço a cada 10 anos (indicada para populações específicas)*		

\*Vacina contra febre amarela: composta de vírus vivo atenuado, indicada a partir dos 9 meses, em pessoas que vivem em regiões onde a doença é endêmica e para aquelas que se dirigem a locais pertencentes a zonas endêmicas. Recomenda-se uma dose de reforço a cada 10 anos (desde que o indivíduo permaneça ou viaje para locais que pertençam a zonas de risco para febre amarela).

HPV: papilomavírus humano.

**Quadro 2** Indicações da vacina conjugada pneumocócica 13-valente (PCV13).

Idade	Regime recomendado	
Crianças com DM, entre 2 meses a 59 meses	Dose aos 2, 4 e 6 meses de idade, com <i>booster</i> aos 12 a 15 meses de idade	
Para crianças não vacinadas	7 a 11 meses 12 a 23 meses 24 a 59 meses 24 a 71 meses (DM, doença pulmonar, doença cardíaca)	2 doses com <i>booster</i> 2 doses sem <i>booster</i> 1 dose sem <i>booster</i> 2 doses sem <i>booster</i>
Adultos maiores de 65 anos	1 dose de PCV13 A dose de PPSV23 deverá ser administrada 6 a 12 meses após a PCV13 Não administrar as duas vacinas simultaneamente Adultos que receberam PSV23 previamente não devem receber a PCV13 antes de 1 ano após a PPSV23	

## Vacinas dupla (dT) e tríplice bacteriana (dTpa)

Todos os adultos com história de vacinação incerta ou incompleta deverão iniciar ou completar seu esquema vacinal. O esquema básico de vacinação para adultos consiste em três doses dos toxoides tetânico e diftérico, respeitando-se o intervalo vacinal mínimo de 4 semanas entre a primeira e a segunda dose e de 6 meses entre a primeira e a terceira dose, devendo-se realizar uma dose de reforço a cada 10 anos. A vacina dTpa (composta de toxoides tetânico e diftérico e componente pertússis acelular) pode substituir uma única dose da série básica do adulto ou uma única dose de reforço. Essa formulação da vacina tripla bacteriana contém quantidades reduzidas de toxoide diftérico e alguns antígenos pertússis, sendo recomendada como uma única dose de reforço.

## Vacina contra papilomavírus humano

Existem três vacinas contra papilomavírus humano (HPV) licenciadas nos EUA: HPV 4 (6, 11, 16, 18), recomendada dos 9 aos 26 anos; HPV 9-valente, que foi licenciada em dezembro de 2014; e HPV 2 (16, 18), aprovada para os meninos de 9 a 25 anos. Recomenda-se a todas meninas e mulheres de 11 a 26 anos de idade. História prévia de verruga genital, Papanicolaou anormal ou teste de HPV positivo não contraindicam a vacina. Uma série completa consiste em três doses, devendo haver um intervalo mínimo de 2 meses entre a pri-

meira e a segunda dose e de 4 meses entre a segunda e a terceira dose. A vacina hoje também é recomendada para homens na mesma faixa etária.

## Vacina MMR | Sarampo, caxumba e rubéola

O principal objetivo é evitar a síndrome da rubéola congênita. Por isso, deve-se sempre obter evidência laboratorial de imunidade, não devendo valer-se de história clínica de rubéola.

## Vacina contra varicela

Todos os adultos sem evidência de imunidade para varicela deverão receber duas doses da vacina, com um intervalo de 4 a 8 semanas entre elas.

## Vacina contra hepatite A

Quando ocorre na infância, a hepatite A desenvolve-se, em geral, de modo benigno e autolimitado. Contudo, quanto mais tardiamente ocorre a infecção, maior o risco de desenvolvimento de formas graves e fulminantes. O esquema vacinal é composto de duas doses, devendo haver um intervalo mínimo de 6 meses entre elas.

## Vacina contra hepatite B

A possibilidade de desenvolvimento da forma crônica da doença e de sua evolução para cirrose e hepatocarcinoma justifica a indicação universal da vacina. Deve-se vacinar todos os pacientes com doença renal crônica e hepatopatias. Também se recomenda a contactantes domiciliares de pessoas com infecção crônica pelo vírus da hepatite B. O esquema consiste em três doses e o intervalo mínimo é de 1 mês entre a primeira e a segunda dose e de 6 meses entre a primeira e a terceira dose.

## Vacina meningocócica

Recomenda-se vacina conjugada meningocócica a todo adolescente saudável aos 11 ou 12 anos (a vacina conjugada meningocócica foi licenciada em 2005 para uso em pessoas de 11 a 55 anos de idade). Também se indica a pacientes de alto risco: pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) positivo, pacientes com asplenia anatômica ou funcional, crianças com deficiência do complemento terminal ou proterdina (Quadro 3).

A vacina conjugada meningocócica 4 (VCM4) é administrada por via intramuscular, em uma única dose de 0,5 mL, podendo ser concomitantemente aplicada com outras vacinas recomendadas. A VCM4 atua contra os sorotipos A, C, Y e W135. A vacina conjugada não é licenciada para crianças de

**Quadro 3** Indicações da vacina meningocócica.<sup>2</sup>

Indicação	Faixa etária			
	Menos de 2 anos	2 a 10 anos	11 a 19 anos	20 a 55 anos
População geral saudável	Não recomendada	Não recomendada	Recomendada Vacina conjugada	
População de risco (HIV-positivo, asplenia, deficiência de complemento)	Não recomendada	Vacina polissacaríde	Vacina conjugada	Vacina conjugada

2 a 10 anos de idade. Nesses casos, a recomendação é utilizar vacina meningocócica polissacáride (administrada por via subcutânea).

## Vacina contra herpes-zóster

Recomenda-se uma única dose da vacina contra herpes-zóster a adultos com 60 anos de idade ou mais, independentemente de história prévia dessa doença. Não se indica para o tratamento de neuralgia pós-herpética ou para episódio agudo de herpes-zóster.

## Recomendações e conclusões

- A decisão para recomendar uma vacina envolve a avaliação dos riscos da doença, os benefícios da vacinação e os riscos associados à sua realização
- Não se considera o DM desaconselhável a nenhuma vacina
- Recomenda-se vacina conjugada pneumocócica 13-valente a todas as crianças entre 2 e 23 meses de idade e para as de alto risco entre 24 e 59 meses de idade

- A vacinação para *influenza* é recomendada para pacientes diabéticos e deve ser administrada anualmente
- A vacina contra herpes-zóster está recomendada para adultos com mais de 60 anos sem história prévia da doença
- A vacina contra hepatite B está indicada universalmente.

## Conflito de interesses

Não há conflito de interesses entre os participantes desta diretriz.

## Referências bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics; Kimberlin DW LK, Long SS, Brady MT, Jackson MA, editors. Red book: report of the committee on infectious diseases. 30th ed. IL: American Academy of Pediatrics; 2015.
2. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Recommended adult immunization schedule. United States, february, 2015. MMWR.
3. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC); Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book: course textbook. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015.

