



DIRETRIZES
**SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE DIABETES**
2017-2018



CLANNAD
EDITORA CIENTÍFICA

Os organizadores e coordenadores desta obra e a Sociedade Brasileira de Diabetes diligenciaram seus esforços para garantir que as informações apresentadas no texto estejam de acordo com os padrões aceitos à época da publicação, e todos os dados foram atualizados pelos autores e coautores até a data da entrega dos originais à editora. Todavia, levando em consideração 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 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. Este livro destina-se exclusivamente a profissionais de saúde.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018

Copyright © 2017 by SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES

Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Todos os direitos de reprodução, tradução, cópia, comunicação ao público ou exploração econômica deste livro estão reservados à Sociedade Brasileira de Diabetes.

Distribuição exclusiva da Sociedade Brasileira de Diabetes.

É proibida a reprodução total ou parcial, sob quaisquer formas ou meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet ou outros), sem permissão expressa.

Editorado por:



Rua Doutor Luiz Migliano, nº 1986

Edifício Bonnaire Office, cj. 728

Jardim Caboré – São Paulo/SP – CEP: 05711-001

Tel.: (11) 3807-3808

contato@editoraclannad.com.br | www.editoraclannad.com.br

Direção executiva e comercial: André Araujo e Sílvia Araujo

Desenvolvimento de projeto: Gabriel Meneses

Coordenação editorial: Denis Souza

Assistente executiva: Andrea Figueiro

Diagramação: Irene Ruiz

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : Editora Clannad, 2017.

Vários autores.

Vários coordenadores.

ISBN: 978-85-93746-02-4

1. Diabetes Mellitus. 2. Diabetes Estudo de casos. 3. Diabetes Mellitus I.

17-10338

CDD-616.462

NLM-WK 810

Índices para catálogo sistemático:

1. Diabetes Mellitus : Medicina

616.462

GESTÃO

Biênio 2018-2019

Presidente

Hermelinda Cordeiro Pedrosa

Vice-Presidentes

Gustavo Caldas
Janice Sepulveda Reis
João Eduardo Nunes Salles
Rosane Kupfer
Rosângela Réa

1ª Secretária

Karla Melo

2ª Secretária

Fernanda Thomé

1º Tesoureiro

Antonio Carlos Lerário

2º Tesoureiro

Luiz Antônio Araújo

Conselho Fiscal

Silmara Leite
Regina Calsolari
Nely Calegari
Estela Muskat Jatene

Assessora Especial da Presidência

Adriana Forti

Coordenação de Departamentos

Marcos Troian
Denise Franco

Relações Governamentais

Reine Chaves

Relações Internacionais

Balduino Tschiedel
Ruy Lira

DIRETRIZES

Sociedade Brasileira de Diabetes

2017-2018

ORGANIZAÇÃO

José Egídio Paulo de Oliveira
Maria Cristina Foss-Freitas
Renan Magalhães Montenegro Junior
Sérgio Vencio

COORDENAÇÃO

Bianca de Almeida Pittito
José Egídio Paulo de Oliveira
Lenita Zajdenverg
Marcello Casaccia Bertoluci
Márcio Krakauer
Maria Cristina Foss-Freitas
Mauro Scharf Pinto
Renan Magalhães Montenegro Junior
Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo
Sérgio Vencio

AUTORES

Airton Golbert
Aloisio Marchi da Rocha
Ana Carolina Junqueira Vasques
Anderson Leandro Couto Peres Ribeiro
André G. Daher Vianna
Andréa Carla Bauer
Antonio Carlos Lerário
Antonio Carlos Pires
Arnaldo Furman Bordon
Balduino Tschiddel
Bernardo Leo Wajchenberg (in memoriam)
Bruno Geloneze
Carlos Antonio Negrato
Carlos Eduardo Barra Couri
Clarisse Mourão Melo Ponte
Claudia Maurício Pieper
Cristiane Bauermann Leitão
Cynthia Valerio
Daniel Duarte Gadelha
Daniel Laguna Neto
Débora B. Araujo de Pina Cabral
Débora Bohnen Guimarães
Deise Regina Baptista
Denise Reis Franco
Domingos Augusto Malerbi
Eduarda de Oliveira Sá
Elaine dos Reis Coutinho
Fabio Ferreira Moura
Fernanda Castelo Branco
Fernando César Robles
Fernando Giuffrida
Francisco Fonseca
Freddy Goldberg Eliaschewitz
Gisele Rossi Goveia
Graça Maria de Carvalho Camara
Helena Schmid
Hermelinda Pedrosa
João Eduardo Salles
João Felipe Mota
João Roberto Sá
José Antônio Baddini Martinez
José Egídio Paulo de Oliveira
José Francisco Kerr Saraiva
Laércio Joel Franco
Leão Zagury
Leida Reny Borges Bressane
Lenita Zajdenverg
Leticia Fuganti Campos
Levimar Rocha Araujo
Luciano Ricardo Giacaglia
Luis Eduardo P. Calliari
Luis Henrique Canani
Manuela Montenegro Dias Carvalho
Marcello Casaccia Bertoluci
Marcia Camargo de Oliveira
Marcia Nery
Marcia Puñalez
Márcio Correa Mancini
Marcio Hiroshi Miname
Márcio Krakauer
Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima
Marcus Vinicius Bolivar Malachias
Maria Cristina Foss-Freitas
Maria Gabriela Secco Cavicchioli
Maria Helane Costa Gurgel Castelo
Mariana Arruda Silva
Marília Fonseca
Maristela Bassi Strufaldi
Marlene Merino Alvarez
Marlice Silva Marques
Maurício Aguiar de Paula
Mauro Scharf Pinto
Mirela Jobim Azevedo
Monica Andrade Lima Gabbay
Nanci Ferreira da Silva
Nelson Rassi
Otávio Berwanger
Patricia Medici Dualib
Paula Nonato Maia de Almeida
Paulo Augusto de Arruda Mello Filho
Rebecca Ortiz La Banca
Renan Magalhães Montenegro Junior
Renata Maria de Noronha
Renato Menezes Palacios
Ricardo Oliveira
Roberto Luís Zagury
Rodrigo Luz Meirelles
Rodrigo Moreira
Rodrigo Nunes Lamounier
Rodrigo Otávio Rêgo
Rosane Kupfer
Roseli Sinkvicio Monteiro de Barros Rezende
Sandra Pinho Silveiro
Saulo Cavalcanti
Sérgio Vencio
Silvia Cristina Ramos Gonsales
Solange Travassos de Figueiredo Alves
Sonia de Castilho
Tarcila Beatriz Ferraz de Campos
Themis Zelmanovitz
Vinicius da Silveira Saraiva
Virginia Oliveira Fernandes

Apresentação

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) apresenta as **Diretrizes 2017-2018** aos membros, médicos e profissionais de saúde com interesse em diabetes *mellitus* (DM), mais uma vez objetivando acompanhar as atualizações no conhecimento científico da área, reunindo renomados especialistas para discutir os temas relacionados.

Neste ano, reformuladas pelos Drs. José Egídio Paulo de Oliveira, Maria Cristina Foss-Freitas, Renan Magalhães Montenegro Junior e Sérgio Vencio, além de renovadas e apresentadas de forma prática, as Diretrizes estão organizadas de modo a facilitar a consulta e abranger os mais diversos assuntos, em partes tais como: princípios básicos do DM, rastreamento e prevenção, medidas de estilo de vida, tratamentos farmacológico, cirúrgico e associado a outras comorbidades, avaliação e manejo do DM na gestação e em complicações crônicas.

A SBD espera, com esta obra, atingir o aperfeiçoamento profissional e proporcionar assistência médica no tratamento do DM em todo o país.

Os organizadores

Grau de recomendação e força de evidência

Tendo em vista a dificuldade em conseguir referências bibliográficas, a Sociedade Brasileira de Diabetes considera 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-etologia	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”

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento/prevenção-etologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico preferencial/prevalência de sintomas
B	2A	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
	2B	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)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (outcomes research). Estudo ecológico	Observação de evoluções clínicas (outcomes research)		Estudo ecológico
	3A	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
	3B	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
C	4	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
D	5	Opinião de especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Sumário

Parte 1 – Princípios básicos: avaliação, diagnóstico e metas de tratamento do diabetes <i>mellitus</i>	11
Epidemiologia e impacto global do diabetes <i>mellitus</i>	12
Classificação e diagnóstico do diabetes <i>mellitus</i>	19
Aspectos técnicos e laboratoriais de diagnóstico e acompanhamento do diabetes <i>mellitus</i>	27
Metas glicêmicas para adultos, gestantes e crianças.....	33
Análise dos marcadores de resistência à insulina na clínica diária.....	41
Parte 2 – Rastreamento e prevenção do diabetes <i>mellitus</i>	51
Rastreamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 em pacientes adultos assintomáticos.....	52
Síndrome metabólica em crianças, adolescentes e adultos.....	56
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 em jovens.....	62
Parte 3 – Monitoramento da glicemia	69
Métodos para avaliação do controle glicêmico.....	70
Gereciamento eletrônico do diabetes <i>mellitus</i> : uso da tecnologia para melhor controle.....	77
Parte 4 – Tratamento do diabetes <i>mellitus</i>: medidas de estilo de vida	82
Princípios gerais da orientação nutricional no diabetes <i>mellitus</i>	83
Gerenciamento da perda de peso em pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipos 1 e 2.....	107
Atividade física e diabetes <i>mellitus</i>	112
Suspensão do tabagismo: protocolos com eficácia comprovada.....	122
Indicação de vacinas para pacientes diabéticos.....	129
Educação em diabetes <i>mellitus</i>	132
Parte 5 – Tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 1: manejo da hiperglicemia	142
Aspectos gerais do tratamento de crianças e adolescentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.....	143
Esquemas de insulina no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.....	147
Práticas seguras para preparo e aplicação de insulina.....	154
Sistema de infusão contínua de insulina: indicações e uso.....	167
Monitorização contínua de glicose no diabetes <i>mellitus</i> tipos 1 e 2.....	177

Parte 6 – Tratamento farmacológico do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	185
Medicamentos no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes.....	186
Insulinoterapia no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	195
Tratamento combinado: drogas orais e insulina no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	200
Tratamento fitoterápico: existe comprovação científica?	207
Uso de suplementos alimentares em pacientes com diabetes <i>mellitus</i>	211
 Parte 7 – Avaliação e manejo do diabetes <i>mellitus</i> na gestacional.....	217
Avaliação e tratamento do diabetes <i>mellitus</i> gestacional	218
Avaliação e tratamento da paciente gestante com diabetes <i>mellitus</i>	223
 Parte 8 – Avaliação e manejo das complicações crônicas do diabetes <i>mellitus</i>	233
Redução do risco cardiovascular e tratamento da dislipidemia no paciente com diabetes <i>mellitus</i>	234
Diagnóstico de doença coronariana silenciosa no paciente com diabetes <i>mellitus</i>	243
Avaliação e tratamento da hipertensão em pacientes com diabetes <i>mellitus</i>	248
Uso de antiagregantes plaquetários	252
Avaliação, prevenção e tratamento da doença renal do diabetes <i>mellitus</i>	255
Avaliação, prevenção e tratamento do pé diabético.....	273
Avaliação e tratamento do diabetes <i>mellitus</i> em pacientes com lipodistrofias herdadas e outras formas de resistência à insulina	288
Avaliação e tratamento do paciente com neuropatia: dor e neuropatia autonômica	291
Avaliação e manejo da retinopatia no diabetes <i>mellitus</i>	300
 Parte 9 – Tratamento do diabetes <i>mellitus</i> associado a outras comorbidades.....	305
Depressão no diabetes <i>mellitus</i> : diagnóstico e conduta	306
Diabetes <i>mellitus</i> e lipodistrofias associadas ao HIV	311
Manifestações reumatológicas do diabetes <i>mellitus</i>	319
Diabetes e substâncias antipsicóticas.....	326
Diabetes <i>mellitus</i> e doença periodontal.....	331
Diabetes <i>mellitus</i> e hepatites virais	336
Particularidades do gerenciamento de pacientes idosos com diabetes <i>mellitus</i>	343
 Parte 10 – O paciente hospitalizado	352
Manejo da hiperglicemia hospitalar.....	353
Cetoacidose diabética.....	358
Diabetes <i>mellitus</i> pós-transplante.....	365
 Parte 11 – Tratamento cirúrgico do diabetes.....	369
Cirurgia bariátrica	370
Transplante de pâncreas.....	376
Transplante de células-tronco no tratamento do diabetes <i>mellitus</i>	379



PARTE 1

Princípios básicos:
avaliação, diagnóstico e
metas de tratamento do
diabetes *mellitus*

Epidemiologia e impacto global do diabetes *mellitus*

Introdução

Diabetes *mellitus* (DM) é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. Em 2015, a Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) estimou que 8,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 7,2 a 11,4) da população mundial com 20 a 79 anos de idade (415 milhões de pessoas) vivia com diabetes. Se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes foi projetado para ser superior a 642 milhões em 2040. Cerca de 75% dos casos são de países em desenvolvimento, nos quais deverá ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas.¹

O aumento da prevalência do diabetes está associado a diversos fatores, como: rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, à maior sobrevida dos indivíduos com diabetes.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que glicemia elevada é o terceiro fator, em importância, da causa de mortalidade prematura, superada apenas por pressão arterial aumentada e uso de tabaco. Infelizmente, muitos governos, sistemas de saúde pública e profissionais de saúde ainda não se conscientizaram da atual relevância do diabetes e de suas complicações.²

Como resultado de uma combinação de fatores, o que inclui baixo desempenho dos sistemas de saúde, pouca conscientização sobre diabetes entre a população geral e os profissionais de saúde e início insidioso dos sintomas ou progressão do diabetes tipo 2, essa condição pode permanecer não detectada por vários anos, dando oportunidade ao desenvolvimento de suas complicações. Estima-se que 46% dos casos de diabetes em adultos não sejam diagnosticados e que 83,8% de todos os casos de diabetes não diagnosticados estejam em países em desenvolvimento.³

Pelo fato de o diabetes estar associado a maiores taxas de hospitalizações, maior utilização dos serviços de saúde, bem como maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações não traumáticas de membros inferiores, pode-se prever a carga que isso representará nos próximos anos para os sistemas de saúde de todos os países, independentemente do seu desenvolvimento econômico; a carga será maior, porém, nos países em desenvolvimento, pois a maioria ainda enfrenta desafios no controle de doenças infecciosas.

O estudo Global Burden of Disease (GBD)⁴ aponta que a carga representada pelo diabetes terá maior impacto (em termos de sistema de saúde e sociedade) nos países em desenvolvimento. Em relação ao diabetes, o fenômeno da transição epidemiológica, em termos econômicos, representa uma importante carga tanto nos custos diretos para o sistema de saúde e para a sociedade como nos custos indiretos atribuíveis à mortalidade prematura e a incapacitações temporárias e permanentes decorrentes de suas complicações.

Para obter sucesso no controle do diabetes, é necessário estabelecer e desenvolver novas e mais fortes parcerias entre órgãos governamentais e sociedade civil, para uma maior corresponsabilidade em ações orientadas para prevenção, detecção e controle do diabetes. Essas novas estratégias devem promover um estilo de vida saudável e mudanças de hábitos em relação ao consumo de certos alimentos e refrigerantes, bem como estimular a atividade física. Em articulação com o setor educacional, essas ações devem priorizar a população de crianças, adolescentes e adultos jovens.⁵

A preocupação com a situação atual do diabetes e do problema que ele representa para todos os países foi suficiente para que se tornasse o tema de uma Assembleia das Nações Unidas, em setembro de 2011, fato que chama a atenção, pois pela segunda vez na história um assunto da área de saúde evidenciou essa necessidade.⁶

Epidemiologia

As tentativas de estudos epidemiológicos para elucidar a história natural e a patogênese do diabetes baseiam-se apenas nas alterações glicêmicas, apesar da grande variedade de manifestações clínicas e condições associadas. Nas últimas décadas, várias evidências foram acumuladas, sugerindo mecanismos etiologicamente diferentes, tais como genéticos, ambientais e imunológicos, os quais possuem importante papel na patogênese, no curso clínico e no aparecimento de complicações do diabetes.

Existem evidências de que indivíduos com diabetes mal controlado ou não tratado desenvolvem mais complicações do que aqueles com o diabetes bem controlado. Apesar disso, em algumas circunstâncias, as complicações do diabetes são encontradas mesmo antes da hiperglicemia, evidenciando a grande heterogeneidade desse distúrbio metabólico. Além disso, ainda não está claro o quanto as

complicações crônicas do diabetes são resultantes da própria hiperglicemia ou de condições associadas, como deficiência de insulina, excesso de glucagon, mudanças da osmolaridade, glicação de proteínas e alterações lipídicas ou da pressão arterial.

Vários estudos epidemiológicos sugerem um importante papel do meio ambiente nos períodos iniciais da vida, tanto na fase intrauterina como nos primeiros anos de vida. Indivíduos com baixo peso ao nascer apresentam níveis plasmáticos mais elevados de pró-insulina, indicativo de maior risco para o desenvolvimento futuro de diabetes tipo 2 ou de síndrome metabólica.⁷ Estudos mais recentes evidenciam uma relação na forma de U, em que o risco de desenvolver diabetes tipo 2 é maior nos nascidos com baixo peso como nos com peso elevado (≥ 4 kg).⁸

Morbidade

Tanto a frequência de novos casos (incidência) como a de casos existentes (prevalência) são informações importantes para o conhecimento da carga que o diabetes representa para os sistemas de saúde. A incidência traduz o risco médio da população em adquirir a doença, além de servir de parâmetro para a avaliação do impacto produzido por medidas de prevenção. A prevalência é um indicador da magnitude da carga atual que a doença representa para os serviços de saúde e para a sociedade, bem como um preditor da futura carga que as complicações crônicas do diabetes representarão.

Os 10 países com maior número de indivíduos com diabetes no ano de 2015 e as projeções para o ano de 2040 estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Relação dos 10 países com maior número de pessoas com diabetes (20 a 79 anos) e respectivo intervalo de confiança de 95%, em 2015, com projeções para 2040.

Posição	País	2015 Número de pessoas com diabetes	Posição	País	2040 Número de pessoas com diabetes
1	China	109,6 milhões (99,6 a 133,4)	1	China	150,7 milhões (138,0 a 179,4)
2	Índia	69,2 milhões (56,2 a 84,8)	2	Índia	123,5 milhões (99,1 a 150,3)
3	Estados Unidos da América	29,3 milhões (27,6 a 30,9)	3	Estados Unidos da América	35,1 milhões (33,0 a 37,2)
4	Brasil	14,3 milhões (12,9 a 15,8)	4	Brasil	23,3 milhões (21,0 a 25,9)
5	Federação Russa	12,1 milhões (6,2 a 13,7)	5	México	20,6 milhões (11,4 a 24,7)
6	México	11,5 milhões (6,2 a 13,7)	6	Indonésia	16,2 milhões (14,3 a 17,7)
7	Indonésia	10,0 milhões (8,7 a 10,9)	7	Egito	15,1 milhões (7,3 a 17,3)
8	Egito	7,8 milhões (3,8 a 9,0)	8	Paquistão	14,4 milhões (10,6 a 20,4)
9	Japão	7,2 milhões (6,1 a 9,6)	9	Bangladesh	13,6 milhões (10,7 a 24,6)
10	Bangladesh	7,1 milhões (5,3 a 12,0)	10	Federação Russa	12,4 milhões (6,4 a 17,1)

Fonte: International Diabetes Federation; 2015.¹

Nos países desenvolvidos, o aumento da prevalência ocorrerá principalmente pela contribuição de indivíduos com diabetes nas faixas etárias mais avançadas, em decorrência do aumento da expectativa de vida e do crescimento populacional, já nos países em desenvolvimento, indivíduos de todas as faixas etárias serão atingidos, com destaque para a faixa etária de 20 a 44 anos, em que a prevalência deverá duplicar.

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se em 7,6% a prevalência de diabetes na população adulta.⁹ Dados mais recentes apontam para prevalências mais elevadas, como 15% em Ribeirão Preto (SP).¹⁰ Estudo recente realizado em seis capitais

brasileiras, com servidores de universidades públicas na faixa etária de 35 a 74 anos, incluindo teste oral de tolerância à glicose, encontrou prevalência de 20%, em que aproximadamente metade dos casos não tinha diagnóstico prévio.¹¹

Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde, estimou que 6,2% da população brasileira com 18 anos de idade ou mais referiu diagnóstico médico de diabetes, sendo de 7,0% nas mulheres e de 5,4% nos homens, com maior taxa de diabetes (9,6%) nos indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto.

Não foram observadas diferenças com significância estatística na prevalência do diabetes quanto à cor da pele.¹²

Há marcantes diferenças na prevalência do diabetes entre diversos países. As taxas mais elevadas foram observadas em países-ilhas do Pacífico, como Tokelau (37,5%), Estados Federados da Micronésia (35,0%) e Ilhas Marshall (34,9%), por exemplo. As prevalências de diabetes também são elevadas, em torno de 20%, em alguns países do Oriente Médio, como Arábia Saudita, Kuwait e Qatar. Na região das Américas, as taxas mais elevadas encontram-se no México (11,8%), nos Estados Unidos da América (10,9%), no Chile (10,4%), no Canadá (10,2%), em Cuba (9,7%) e no Brasil (9,0%).¹

Também se observam marcantes diferenças entre grupos étnicos. Por exemplo, os indígenas norte-americanos apresentam 2,7 vezes mais diabetes do que a população não indígena; entre os índios Pima, do Arizona, praticamente metade da população adulta apresenta diabetes. No Brasil, já tem sido descrita uma elevada prevalência de diabetes (28,2%) entre os índios Xavante do estado de Mato Grosso, o que evidencia ser a população nativa das Américas um grupo de maior risco para diabetes.¹³

Outro aspecto a destacar são as repercussões de mudanças no estilo de vida, em curto período de tempo, em grupos de migrantes. No Brasil, estudo realizado na comunidade de origem japonesa mostrou acentuado aumento da prevalência de diabetes, cuja taxa passou de 18,3%, em 1993, para 34,0%, em 2000, evidenciando o impacto produzido pelas alterações no estilo de vida, em particular no padrão alimentar e no nível de atividade física, em uma população com provável suscetibilidade genética.¹⁴

Tradicionalmente, o diabetes tipo 2 tem sido descrito como próprio da maturidade, com incidência após a terceira década. Nos últimos anos, entretanto, tem sido observada uma crescente incidência de diabetes tipo 2 em adolescentes, geralmente associada a importante história familiar, excesso de peso e sinais de resistência insulínica.¹⁵

A incidência do diabetes tipo 1 mostra acentuada variação geográfica, apresentando taxas por 100 mil indivíduos com menos de 15 anos de idade, as quais variam, por exemplo, entre 38,4 na Finlândia, 7,6 no Brasil e 0,5 na Coreia.¹⁶ A incidência de diabetes tipo 1 está aumentando nas últimas décadas, particularmente entre crianças com menos de 5 anos de idade.¹⁷

Mortalidade

Diabetes e suas complicações constituem as principais causas de mortalidade precoce na maioria dos países; aproximadamente 5 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram por diabetes em 2015, o equivalente a um óbito a cada 6 segundos. Doença cardiovascular é a principal causa de óbito entre as pessoas com diabetes, sendo responsável por aproximadamente metade dos óbitos por diabetes na maioria dos países. O diabetes é responsável por 14,5% da mortalidade mundial por todas as causas, e isso é maior do que a soma dos óbitos causados por doenças infecciosas (1,5 milhão por HIV/AIDS, 1,5 milhão por tuberculose e 0,6 milhão por malária).¹

Estimar a mortalidade por diabetes apresenta desafios, pois, por um lado, em torno de um terço dos países não pos-

suem nenhuma informação sobre mortalidade por diabetes, e, por outro lado, as estatísticas rotineiras existentes subestimam a mortalidade por essa doença. Nas declarações de óbito de indivíduos com diabetes, frequentemente o diabetes é omitido pelo fato de serem suas complicações, principalmente as cardiovasculares, as que figuram como a causa de óbito.

Na maioria dos países desenvolvidos, quando se analisa apenas a causa básica do óbito, verifica-se que o diabetes está entre a quarta e oitava principais causas. Estudos sobre as causas múltiplas de óbito, que refletem a frequência da doença por ocasião do óbito, têm mostrado o quanto é subestimada a contribuição do diabetes para os óbitos. Estudos focalizando esse aspecto, realizados nos municípios de São Paulo (SP), Botucatu (SP), São Manoel (SP), Salvador (BA) e Recife (PE), mostram que, pela análise da mortalidade por causas múltiplas, a mortalidade por diabetes aumenta em até 6,4 vezes.¹⁸ A análise da causa de óbito, por tempo de início e duração do diabetes, mostra que o coma cetoacidótico é uma importante causa de óbito para os indivíduos com diagnóstico recente de diabetes tipo 1, assim como a nefropatia diabética, para os indivíduos com longa duração da doença. Nos indivíduos com diabetes tipo 2, as doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito.

Na Tabela 2 são apresentadas as taxas de mortalidade por diabetes, como causa básica, por faixa etária e macrorregião geográfica, para o ano de 2011, em que se pode observar a crescente importância do diabetes como causa de morte com o progredir da idade, aumentando mais de 400 vezes da faixa etária de 0 a 29 anos para a de 60 anos ou mais, ou seja, com o envelhecimento populacional do Brasil atualmente, o diabetes certamente passará a ter maior contribuição para a mortalidade no país.

Nos países ou nas regiões em que existe carência de recursos médicos, os indivíduos com diabetes tipo 1 tendem a morrer precocemente por complicações metabólicas agudas (frequentemente por falta de insulina) ou infecções (sobretudo tuberculose). Nesses locais, os indivíduos com diabetes tipo 2 têm na doença cerebrovascular (como complicação da hipertensão) uma das principais causas de óbito.

Complicações e doenças associadas ao diabetes

Tradicionalmente, as complicações do diabetes são categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. O diabetes tem sido responsabilizado, entretanto, por contribuir para agravos, direta ou indiretamente, no sistema musculoesquelético, no sistema digestório, na função cognitiva e na saúde mental, além de ser associado a diversos tipos de câncer. Pouca atenção tem sido dispensada às tendências globais das complicações do diabetes e ao modo como as características da morbidade associada ao diabetes têm mudado.¹⁹

Nas décadas passadas, estimava-se que o risco relativo das complicações microvasculares nos indivíduos com diabetes era em torno de 10 a 20 vezes maior do que nos indivíduos

sem diabetes, enquanto o risco relativo das complicações macrovasculares era 2 a 4 vezes maior do que nos indivíduos sem a doença. Existem poucos estudos populacionais mais recentes que analisem as tendências das complicações relacionadas ao diabetes.

No Brasil, são escassas as informações de base populacional sobre as complicações do diabetes. Merece destaque um estudo sobre a incidência de amputações de membros inferiores na região metropolitana do Rio de Janeiro, a qual foi de 13,9 por 100 mil habitantes para a população geral e de 180,6 por 100 mil habitantes para a população com diabetes, ou seja, uma taxa 13 vezes maior.²⁰

As amputações de membros inferiores são um evento sentinela, porque o risco é influenciado pelo controle de diversos fatores (controle glicêmico, controle pressórico, tabagismo etc.) e depende da habilidade dos sistemas de saúde em rastrear o risco, estratificá-lo e tratar os pés de alto risco e as úlceras.

Frequentemente, o diabetes está associado a outras morbidades. Estudo utilizando os dados da PNS de 2013 mostrou que, dentre os indivíduos que declararam apresentar diabetes, 26,6% tinham relato de outra morbidade associada; 23,2%, de outras duas; e 32,0%, de outras três ou mais morbidades associadas. O diagnóstico de diabetes apareceu de forma isolada em apenas 18,1% dos indivíduos.²¹

Tabela 2. Taxa de mortalidade por diabetes (a cada 100 mil habitantes), por macrorregião geográfica brasileira, segundo a faixa etária, no ano de 2011.

Faixa etária (anos)	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Total
0 a 29	0,5	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5
30 a 39	2,6	3,8	3,0	2,4	3,4	3,1
40 a 49	11,8	13,3	10,3	8,5	10,0	10,8
50 a 59	46,1	49,1	35,4	33,1	38,0	39,1
60 e mais	245,6	292,7	190,9	209,3	192,6	223,8
Total	21,8	36,6	28,6	30,6	22,6	30,1

Fonte: DATASUS/MS, 2017.

A hipertensão arterial é 2,4 vezes mais frequente nos indivíduos com diabetes, chegando a ser 3,8 vezes maior nos indivíduos com menos de 44 anos de idade. Já a associação entre DM e tuberculose é conhecida desde o início do século XX; apenas mais recentemente, entretanto, devido ao aumento da prevalência do diabetes, ela tem despertado mais interesse. Nas últimas décadas, a incidência de tuberculose diminuiu acentuadamente nos países mais desenvolvidos, mas sua incidência permanece elevada nos países em desenvolvimento. Existem crescentes evidências de que o diabetes é fator de risco para tuberculose e pode influenciar sua apresentação e seu tratamento. Além disso, a tuberculose pode induzir intolerância à glicose e, nos indivíduos com diabetes, piorar o controle glicêmico.²²

A natureza da associação entre hanseníase e diabetes ainda não está bem elucidada. A frequência de diabetes é, todavia, maior em indivíduos com hanseníase do que em controles, sendo recomendável aos profissionais de saúde que cuidam de pacientes com hanseníase o rastreamento para diabetes.²³

Deve ser lembrado que o diabetes aumenta a gravidade de várias doenças endêmicas, como tuberculose, melioidose e infecção pelo vírus da dengue. Diversos medicamentos utilizados no tratamento de HIV/AIDS podem desencadear o diabetes.²²

A carga do diabetes para a saúde pública

Além de representar uma importante carga financeira para indivíduos portadores e suas famílias, em razão dos gastos com insulina, antidiabéticos orais e outros medica-

mentos essenciais, o diabetes também tem um relevante impacto econômico nos países e nos sistemas de saúde. Isso decorre de maior utilização dos serviços de saúde, perda de produtividade e cuidados prolongados requeridos para tratar suas complicações crônicas, como insuficiência renal, cegueira, problemas cardíacos e pé diabético. A maioria dos países despense em casos de diabetes entre 5 e 20% do seu gasto total com saúde. Com esse custo elevado, o diabetes é um importante desafio para os sistemas de saúde e um obstáculo para o desenvolvimento econômico sustentável.¹

Quando se investiga a relevância do diabetes 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 Years* (DALY; anos de vida perdidos ajustados por incapacidade), observa-se que, em 2008, o diabetes apresentou taxa de 9,2 por mil habitantes, figurando entre as 10 principais causas de DALY (terceira em mulheres e sexta em homens), sendo superado pelo grupo das doenças infecciosas e parasitárias, neuropsiquiátricas e cardiovasculares, por exemplo. Nessa comparação, deve ser levado em conta que o diabetes, como única entidade, está sendo comparado a grupos de doenças e, mesmo assim, pode-se notar sua importância.²⁴

Indivíduos com diabetes apresentam maiores taxas de hospitalizações em comparação com os que não têm diabetes, além de maior duração da hospitalização para um mesmo problema de saúde. As hospitalizações consomem parcela significativa dos recursos de saúde, representando 55% dos custos diretos com diabetes tipo 2 na Europa, 44% nos Estados Unidos da América e 10% na América Latina. No Brasil, o preenchimento obrigatório

do diagnóstico principal em um documento único para Autorização de Internação Hospitalar (AIH), de cobertura nacional no sistema público de saúde, permite desenvolver estudos de morbidade hospitalar, por meio do Sistema de Informações Hospitalares (SIH). No período de 1999 a 2001, no Brasil, a taxa de hospitalização por diabetes como causa principal foi de 6,4 por 10 mil habitantes; nos Estados Unidos da América, essa taxa foi de 20,0 por 10 mil habitantes para o ano de 2000.²⁵

Existem diferentes abordagens para estimar os custos relacionados com o diabetes. Podem ser citados os custos relativos aos cuidados médicos, os relacionados às incapacitações ou à morte prematura, os custos que indivíduos com diabetes enfrentam pessoalmente quando precisam alocar a renda pessoal e/ou familiar para pagar o tratamento à custa de outros investimentos pessoais, os custos do uso inadequado de recursos disponíveis e os custos da escassez de serviços para pacientes com diabetes (nem todos são assistidos). Os custos intangíveis, como dor, ansiedade, inconveniência e perda da qualidade de vida, também apresentam grande impacto na vida dos indivíduos com diabetes e de suas famílias e são difíceis de quantificar.

Os gastos mundiais com diabetes em 2015 foram estimados entre US\$ 673 e US\$ 1,197 bilhão, com projeção, para 2040, da ordem de US\$ 802 a US\$ 1,452 bilhão. Para o Brasil, o custo avaliado em 2015 foi de US\$ 22 bilhões, com projeção de US\$ 29 bilhões para 2040. Estima-se, ainda, que os gastos com saúde de indivíduos com diabetes são duas a três vezes maiores do que daqueles sem diabetes. A estimativa mundial do gasto anual de um indivíduo para o controle do diabetes, em 2015, foi de US\$ 1.622 a US\$ 2.886.¹ Estimativas brasileiras sobre despesas com o tratamento ambulatorial de indivíduos com diabetes no Sistema Único de Saúde (SUS) foram da ordem de US\$ 2.108 por indivíduo, dos quais US\$ 1.335 (63,3%) são custos diretos.²⁶

Prevenção

Prevenção efetiva significa atenção à saúde de modo eficaz. No diabetes, isso envolve prevenção do seu início (prevenção primária), prevenção de suas complicações agudas e crônicas (prevenção secundária) ou reabilitação e limitação das incapacidades produzidas pelas suas complicações (prevenção terciária).

Na prevenção primária, busca-se proteger o indivíduo de desenvolver o diabetes, tendo ela importante impacto por evitar ou diminuir novos casos. Atualmente, a prevenção primária do diabetes tipo 1 não tem 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 consistem em estimular o aleitamento materno e evitar a introdução do leite de vaca nos primeiros 3 meses de vida.²⁷

Existem várias hipóteses para explicar o desenvolvimento do diabetes tipo 1. A hipótese dos neoautoantígenos gerados pelo estresse da célula β pancreática propõe que diversos fatores ambientais inespecíficos, como excesso de peso, rápido crescimento, infecções, deficiências nutricionais, microbiota intestinal, exposição precoce a alimentos com glúten e estresse psicológico, isolados ou em combinação, poderiam produzir exaustão das células β pancreáticas e, eventualmente, falência por destruição autoimune secundária. Se a hipótese da gera-

ção de neoautoantígenos pelo estresse da célula β for correta, intervenções nesse mecanismo seriam mais apropriadas do que intervenções em algumas causas de estresse da célula β .²⁸

Quanto ao diabetes tipo 2, condição na qual a maioria dos indivíduos apresenta obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, as intervenções devem abranger essas múltiplas anormalidades metabólicas, o que, além de prevenir o surgimento do diabetes, evitaria doenças cardiovasculares e reduziria a mortalidade.

Estudos clínicos randomizados e controlados²⁹ mostram que indivíduos com maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 (glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída ou ambas) podem diminuir a taxa de desenvolvimento do diabetes com algumas intervenções no estilo de vida. As evidências mais fortes são fornecidas pelo estudo *Diabetes Prevention Program* (DPP), em que intervenções no estilo de vida reduziram em 58% a incidência de diabetes em um período de 3 anos. Os dois principais objetivos da intervenção no estilo de vida do DPP foram atingir e manter 7% de perda de peso e manter uma atividade física de 150 minutos por semana. O modelo estudado mostrou que a intervenção no estilo de vida do DPP teve boa relação custoefetividade.

Três grandes estudos de seguimento sobre intervenções no estilo de vida para prevenir diabetes tipo 2 indicam uma redução sustentável na taxa de conversão: 43% de redução em 20 anos no *Da Qing Study*,³⁰ 43% de redução em 7 anos no *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS)³¹ e 34% de redução em 10 anos no *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPPOS).³²

Observa-se também que agentes farmacológicos, como metformina, inibidores da α -glicosidase, orlistate, tiazolidinedionas e agonistas do receptor de peptídeo semelhante a glucagon (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1), têm diminuído a incidência de diabetes em indivíduos com pré-diabetes, com evidências especialmente para metformina, que apresenta maior segurança a longo prazo.²⁹

Indivíduos com pré-diabetes frequentemente apresentam outros fatores que aumentam o risco de eventos cardiovasculares, como hipertensão, obesidade e dislipidemia. Embora os objetivos do tratamento, nesses casos, sejam similares aos do tratamento de indivíduos sem diabetes, é necessário ter atenção, a fim de identificar – e tratar – outros fatores de risco, como o tabagismo.

Recomendações e conclusões

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A frequência de DM tem assumido proporções epidêmicas na maioria dos países.	A
Na maior parte dos países em desenvolvimento, a incidência de DM é maior nos grupos etários mais jovens.	B
A incidência de diabetes tipo 1 está aumentando particularmente na população infantil com idade inferior a 5 anos.	B
As estatísticas de mortalidade e de hospitalizações por diabetes subestimam sua real contribuição para óbitos.	B

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
As doenças cardiovasculares e cerebrovasculares são as principais causas de óbito em indivíduos com diabetes.	B
Em indivíduos com diabetes, parcela importante dos óbitos é prematura, ocorrendo quando eles ainda contribuem economicamente para a sociedade.	C
Na atualidade, a prevenção primária do diabetes tipo 1 não tem base racional que se possa aplicar à população geral.	B
Intervenções no estilo de vida, com ênfase a uma alimentação saudável e à prática regular de atividade física, reduzem a incidência de diabetes tipo 2.	A
Rastreamento dos fatores de risco cardiovascular modificáveis em indivíduos com pré-diabetes e intervenção nesses fatores são ações recomendadas.	B
Controle de obesidade e intervenções em hipertensão arterial, dislipidemia e sedentarismo previnem o surgimento de diabetes tipo 2 e evitam doenças cardiovasculares.	A
O bom controle metabólico do diabetes previne o surgimento (ou retarda a progressão) de suas complicações crônicas, principalmente as microangiopáticas.	B
Indivíduos com tuberculose devem ser monitorados quanto à existência de diabetes.	A
Indivíduos com diabetes apresentam maior risco de desenvolver tuberculose.	B
Indivíduos com hanseníase devem ser monitorados quanto à existência de diabetes.	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

- International Diabetes Federation. IDF Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.
- World Health Organization, editor. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
- Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):150-60.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years live with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1545-603.
- Fernandes JR, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:48-54.
- United Nations Political Declaration of the High-Level of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases A/66/L.1. New York; 2011.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36(1):62-7.
- Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin CC, Chang CC et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care.* 2003;26(2):343-8.
- Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1509-16.
- Moraes SA, Freitas ICM, Gimeno SGA, Modini L. 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.
- Schmidt MI, Hoffman JF, Diniz MFS, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia. The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr.* 2014;123:1-9.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 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; 2014. 180 p.
- Dal Fabbro AL, Franco LJ, Silva AS, Sartorelli DS, Soares LP, Franco LF et al. High prevalence of type 2 diabetes mellitus in Xavante Indians from Mato Grosso, Brazil. *Ethn Dis.* 2014;24(1):35-40.
- Gimeno SG, Ferreira SR, Cardoso MA, Franco LJ, Iunes M. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. *J Epidemiol.* 2000;10(2):103-10.
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1419-29.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group.* *Diabetes Care.* 2000;23(10):1516-26.
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicenter prospective registration study. *Lancet.* 2009;373(9680):2027-33.
- Franco LJ. Epidemiologia do diabetes mellitus. In: Lessa I, editor. O adulto brasileiro e as doenças da modernidade. São Paulo: HUCITEC; 1998. p. 123-37.
- Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):537-47.
- Spichler ER, Spichler D, Lessa I, Costa e Forti A, Franco LJ, LaPorte RE. Capture-recapture method to estimate lower extre-

- mity amputation rates in Rio de Janeiro, Brazil. *Pan Am J Public Health*. 2001;10(5):334-40.
21. Rzewuska M, de Azevedo-Marques JM, Coxon D, Zanetti ML, Zanetti AC, Franco LJ et al. Epidemiology of multimorbidity within the Brazilian adult general population: evidence from the 2013 National Health Survey (PNS 2013). *PLoS One*. 2017;12(2):e0171813.
 22. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes *mellitus*: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(12):737-46.
 23. Saraya MA, Al-Fadhli MA, Qasem JA. Diabetic status of patients with leprosy in Kuwait. *J Infect Public Health*. 2012;5(5):360-5.
 24. Costa AF, Flor LS, Campos MR, Oliveira AF, Costa MF, Silva RS et al. Burden of type 2 diabetes *mellitus* in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(2):e001197915.
 25. Rosa RS, Schmidt MI, Duncan MI, Souza MFM, Lima AK, Moura L. Internações por diabetes *mellitus* como diagnóstico principal na rede pública do Brasil, 1999-2001. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(4):465-78.
 26. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MP et al. The costs of type 2 diabetes *mellitus* outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health*. 2011;14(5 Suppl 1):S137-40.
 27. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes *mellitus*: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):808-15.
 28. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2340-8.
 29. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S44-7.
 30. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9.
 31. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673-9.
 32. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RE, Christophi CA, Hoffman HJ et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-86.

Classificação e diagnóstico do diabetes *mellitus*

Conceito e classificação do diabetes *mellitus*

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações em longo prazo. Atinge proporções epidêmicas, com estimativa de 415 milhões de portadores de DM mundialmente.¹ A hiperglicemia persistente está associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade.² A classificação do DM tem sido baseada em sua etiologia^{3,4} (Quadro 1). Os fatores causais dos principais tipos de DM – genéticos, biológicos e ambientais – ainda não são completamente conhecidos.

Diabetes *mellitus* tipo 1

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células β pancreáticas, ocasionando deficiência completa na pro-

dução de insulina.^{5,6} Estima-se que mais de 30 mil brasileiros sejam portadores de DM1 e que o Brasil ocupe o terceiro lugar em prevalência de DM1 no mundo, segundo a International Diabetes Federation.¹ Embora a prevalência de DM1 esteja aumentando, corresponde a apenas 5 a 10% de todos os casos de DM. É mais frequentemente diagnosticado em crianças, adolescentes e, em alguns casos, em adultos jovens, afetando igualmente homens e mulheres. Subdivide-se em DM tipo 1A e DM tipo 1B, a depender da presença ou da ausência laboratorial de autoanticorpos circulantes, respectivamente.

Diabetes *mellitus* tipo 1A

Forma mais frequente de DM1, confirmada pela positividade de um ou mais autoanticorpos. Em diferentes populações, descreve-se forte associação com antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*, HLA) DR3 e DR4. Embora sua fisiopatologia não seja totalmente conhecida, envolve, além da predisposição genética, fatores ambientais que desencadeiam a resposta autoimune. Entre as principais exposições ambientais associadas ao DM1 estão infecções virais, componentes dietéticos e certas composições da microbiota intestinal.^{7,8}

Quadro 1. Classificação etiológica do DM.

	DM tipo 1:
1	- Tipo 1A: deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais; - Tipo 1B: deficiência de insulina de natureza idiopática.
2	DM tipo 2: perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina
3	DM gestacional: hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio
4	Outros tipos de DM: - Monogênicos (MODY); - Diabetes neonatal; - Secundário a endocrinopatias; - Secundário a doenças do pâncreas exócrino; - Secundário a infecções; - Secundário a medicamentos.

DM: diabetes *mellitus*; MODY: *Maturity-Onset Diabetes of the Young*.

Fonte: adaptado de American Diabetes Association; 2017.³

Os marcadores conhecidos de autoimunidade são: anticorpo anti-ilhota (*islet cell antibody*, ICA), autoanticorpo anti-insulina (*insulin autoantibody*, IAA), anticor-

po antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8).³ Geralmente, esses au-

toanticorpos precedem a hiperglicemia por meses a anos, durante um estágio pré-diabético.⁶ Quanto maior o número de autoanticorpos presentes e mais elevados seus títulos, maior a chance de o indivíduo desenvolver a doença. Na fase clinicamente manifesta do DM1, o início é, em geral, abrupto, podendo ser a cetoacidose diabética a primeira manifestação da doença em um terço dos casos.⁵ Embora a maioria dos pacientes com DM1 tenha peso normal, a presença de sobrepeso e obesidade não exclui o diagnóstico da doença.

O DM1 é bem mais frequente na infância e na adolescência, mas pode ser diagnosticado em adultos, que podem desenvolver uma forma lentamente progressiva da doença, denominada *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA).

O Quadro 2 apresenta os estágios do DM1 autoimune propostos pela Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) para estadiamento, baseados nos níveis glicêmicos e na sintomatologia.^{3,6} Na prática clínica, não se recomenda rotineiramente a investigação de autoimunidade com dosagem dos autoanticorpos.

Quadro 2. Estágios do DM tipo 1 e suas características.

	Estágios		
	1	2	3
Autoimunidade	Anticorpos positivos	Anticorpos positivos	Anticorpos positivos
Níveis glicêmicos para diagnóstico	Normoglicemia: glicemia de jejum, TOTG e HbA1c normais	Disglicemia: níveis glicêmicos alterados, compatíveis com pré-diabetes (jejum entre 100 e 125 mg/dL, 2 horas no TOTG entre 140 e 199 mg/dL, ou HbA1c entre 5,7 e 6,4%)	Hiperglicemia evidente e de início recente, critérios clássicos para diagnóstico de DM (glicemia de jejum \geq 126 mg/dL, 2 horas no TOTG \geq 200 mg/dL, ou HbA1c \geq 6,5%*)
Sintomas	Ausentes	Ausentes	Presentes

HbA1c: hemoglobina glicada; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; DM: diabetes *mellitus*.

* Em pacientes sintomáticos, deve-se preferir diagnóstico pelas dosagens diretas de glicemia em vez da determinação de HbA1c.

Fonte: American Diabetes Association; 2017.³ Insel *et al.*; 2015.⁶

Diabetes mellitus tipo 1B

A denominação 1B, ou idiopático, é atribuída aos casos de DM1 nos quais os autoanticorpos não são detectáveis na circulação. O diagnóstico apresenta limitações e pode ser confundido com outras formas de DM diante da negatividade dos autoanticorpos circulantes, de modo concomitante com a necessidade precoce de insulino terapia plena. As recomendações terapêuticas são as mesmas do DM tipo 1A e não há evidências de riscos distintos para as complicações crônicas entre os subtipos.

Diabetes mellitus tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM. Possui etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genético e ambiental.^{3,4} Geralmente, o DM2 acomete indivíduos a partir da quarta década de vida, embora se descreva, em alguns países, aumento na sua incidência em crianças e jovens.⁹ Trata-se de doença poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. Dentre eles, hábitos dietéticos e inatividade física, que contribuem para a obesidade, destacam-se como os principais fatores de risco. O desenvolvimento e a perpetuação da hiperglicemia ocorrem concomitantemente com hiperplacogonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica, aumento de lipólise e consequente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reab-

sorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula β pancreática.^{10,11} Sua fisiopatologia, diferentemente dos marcadores presentes no DM1, não apresenta indicadores específicos da doença. Em pelo menos 80 a 90% dos casos, associa-se ao excesso de peso e a outros componentes da síndrome metabólica.

Na maioria das vezes, a doença é assintomática ou oligossintomática por longo período, sendo o diagnóstico realizado por dosagens laboratoriais de rotina ou manifestações das complicações crônicas. Com menor frequência, indivíduos com DM2 apresentam sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado). Embora a cetoacidose diabética seja rara como manifestação inicial do DM2, tem-se observado aumento no número desses casos na abertura do quadro.¹²

Os consagrados fatores de risco para DM2 são: história familiar da doença, avançar da idade, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes *mellitus* gestacional (DMG) e presença de componentes da síndrome metabólica, tais como hipertensão arterial e dislipidemia. A distribuição da adiposidade corporal mais comumente associada ao risco de DM2 é a central, indicativa de acúmulo de gordura visceral. Esse tecido hipertrofiado produz citocinas pró-inflamatórias e gera resistência à insulina, envolvida na gênese do DM2 e de suas comorbidades. É mandatório para indivíduos com sinais e sintomas coleta de exames para confirmação diagnóstica de DM2. Ainda que assintomáticos, a presença de fatores de risco já impõe rastreamento para diagnóstico precoce. O Quadro 3 apresenta a proposta da ADA para rastreamento de DM2. Se a investigação laboratorial for normal, sugere-se repetição do rastreamento em intervalos de 3 anos ou mais frequentemente, se indicado.³

Quadro 3. Indicação para rastreamento de DM2 em indivíduos assintomáticos, conforme proposto pela ADA.

Indivíduos com idade ≥ 45 anos
<p>Indivíduos com idade < 45 anos; sugere-se rastreamento de DM2 em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e que apresentem mais um fator de risco para DM dentre os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pré-diabetes; • História familiar de DM (parente de primeiro grau); • Raça/etnia de alto risco para DM (negros, hispânicos ou índios Pima); • Mulheres com diagnóstico prévio de DMG; • História de doença cardiovascular; • Hipertensão arterial; • HDL-c < 35 mg/dL e/ou triglicérides > 250 mg/dL; • Síndrome de ovários policísticos; • Sedentarismo; • Acantose nigricans.

DM: diabetes mellitus; DMG: diabetes mellitus gestacional; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

Fonte: American Diabetes Association; 2017.³

Em 2017, a ADA propôs questionário de risco para DM2 na sua diretriz, que leva em consideração idade, sexo, história prévia de DMG ou hipertensão arterial, história familiar de DM2 e nível de atividade física.³ Tal estratégia de identificação de risco já havia sido testada em outras populações.¹³ Uma pontuação é dada para cada fator de risco, sendo um *score* ≥ 5 associado a risco aumentado para DM2. Trata-se de instrumento de rastreamento útil, de baixo custo, que pode ser empregado em larga escala no âmbito da saúde pública.

Diabetes mellitus gestacional

A gestação consiste em condição diabetogênica, uma vez que a placenta produz hormônios hiperglicemiantes e enzi-

mas placentárias que degradam a insulina, com consequente aumento compensatório na produção de insulina e na resistência à insulina, podendo evoluir com disfunção das células β.¹⁴ Trata-se de uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se iniciou durante a gestação atual, sem ter previamente preenchido os critérios diagnósticos de DM.

O DMG traz riscos tanto para a mãe quanto para o feto e o neonato, sendo geralmente diagnosticado no segundo ou terceiro trimestres da gestação. Pode ser transitório ou persistir após o parto, caracterizando-se como importante fator de risco independente para desenvolvimento futuro de DM2. A prevalência varia de 1 a 14% a depender da população estudada e do critério diagnóstico adotado. Vários fatores de risco foram associados ao desenvolvimento de DMG, conforme mostra o Quadro 4.

Quadro 4. Fatores de risco para DMG.

<ul style="list-style-type: none"> • 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 (inferior a 1,5 m)

DMG: diabetes mellitus gestacional.

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015.

Um importante marco para o diagnóstico e o acompanhamento do DMG foi a publicação do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO).¹⁵ Esse estudo incluiu cerca de 25 mil mulheres de nove países no terceiro trimestre de gestação, submetidas a teste oral de tolerância à glicose (TOTG), e comprovou que existe um progressivo e contínuo aumento do risco de complicações materno-fetais conforme se elevam os níveis de glicemia materna, tanto em jejum quanto na pós-sobrecarga, mesmo dentro de níveis até então considerados normais (não-DMG). O estudo verificou aumento de risco de parto cesáreo, recém-nascido com peso acima do percentil 90 e

hipoglicemia neonatal, dentre outras complicações, em decorrência do aumento dos níveis glicêmicos.

Outras formas de diabetes mellitus

Pertencem a essa categoria todas as outras formas menos comuns de DM, cuja apresentação clínica é bastante variada e depende da alteração de base que provocou o distúrbio do metabolismo glicídico.^{3,16} Estão aqui incluídos os defeitos genéticos que resultam na disfunção das células β, os defeitos genéticos na ação da insulina, as doenças do pâncreas exócrino e outras condições listadas no Quadro 5.

Quadro 5. Outras formas de DM.

Defeitos genéticos na função da célula β	MODY 1 (defeitos no gene HNF4A) MODY 2 (defeitos no gene GCK) MODY 3 (defeitos no gene HNF1A) MODY 4 (defeitos no gene IPF1) MODY 5 (defeitos no gene HNF1B) MODY 6 (defeitos no gene NEUROD1) Diabetes neonatal transitório Diabetes neonatal permanente DM mitocondrial Outras
Defeitos genéticos na ação da insulina	Resistência à insulina do tipo A Leprechaunismo Síndrome de Rabson-Mendenhall DM lipoatrófico Outras
Doenças do pâncreas exócrino	Pancreatite Pancreatectomia ou trauma Neoplasia Fibrose cística Pancreatopatia fibrocalculosa Outras
Endocrinopatias	Acromegalia Síndrome de Cushing Glucagonoma Feocromocitoma Somatostatina Aldosteronoma Outras
Diabetes induzido por medicamentos ou agentes químicos	Determinadas toxinas Pentamidina Ácido nicotínico Glicocorticoides Hormônio tireoidiano Diazóxido Agonistas β adrenérgicos Tiazídicos Interferon α Outras
Infecções	Rubéola congênita Citomegalovírus Outras
Formas incomuns de DM autoimune	Síndrome de Stiff-Man Anticorpos antirreceptores de insulina Outras
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 Outras

MODY: *Maturity-Onset Diabetes of the Young*; DM: *diabetes mellitus*.

Fonte: adaptado de American Diabetes Association; 2017,3 Lyra *et al.*; 2016.¹⁶

As formas de DM associadas a defeitos genéticos na função das células β incluem *Maturity-Onset Diabetes of the Young* (MODY), diabetes neonatal, diabetes mitocondrial e outras.

MODY é uma forma monogênica de DM e caracteriza-se por herança autossômica dominante, idade precoce de aparecimento (em geral, antes dos 25 anos) e graus variáveis de disfunção da célula β .¹⁷ Estima-se que represente 1 a 2% de todos os casos de DM; na maioria das vezes, é diagnosticado inicialmente como DM1 ou DM2. É clínica e geneticamente heterogêneo, e pelo menos 13 subtipos de MODY já foram identificados, decorrentes de mutações em diferentes genes.¹⁷⁻²⁰ Os subtipos têm diferenças em 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 2 apresenta-se com hiperglicemia leve, encontrada desde o nascimento, e não progressiva, geralmente não requerendo tratamento com agentes orais ou insulina, sendo tratado exclusivamente com mudança de estilo de vida. Em vista do comportamento da hiperglicemia, leve e não progressiva, as complicações crônicas do DM são raras. Já indivíduos com MODY 3 apresentam falência progressiva da função das células β , o que resulta em hiperglicemia no decorrer da vida. Tal DM costuma ser diagnosticado na adolescência ou no adulto jovem, e a frequência de suas complicações crônicas, de forma semelhante à dos portadores de DM1 e DM2, é relacionada com o controle glicêmico. Portadores de MODY 3 têm sensibilidade à ação hipoglicemiante das sulfonilureias, sendo essa classe a medicação de escolha para esses indivíduos.

O diabetes neonatal é uma forma monogênica da doença, diagnosticado, normalmente, nos primeiros 6 meses de vida. Cerca de 50% dos casos são transitórios, ocorrendo a remissão em semanas ou meses, podendo o diabetes recidivar por volta da puberdade, e os demais são permanentes.^{21,22} 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 hiperglicemia desenvolve-se nas primeiras semanas de vida. Indivíduos com diabetes neonatal permanente também têm peso reduzido ao nascimento, e a idade de aparecimento da hiperglicemia é variável, em geral nos primeiros 3 meses de vida. Habitualmente, o diabetes ocorre de maneira isolada, mas, em uma minoria dos casos, pode estar acompanhado de outras alterações em síndromes específicas. 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; existe, porém, 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 sensível ao trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) são causas de diabetes neonatal transitório e permanente. Mutações no gene KCNJ11 em heterozigose respondem por cerca de 30 a 40% dos casos de dia-

betes 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.

Outras causas de DM incluem defeitos genéticos na ação da insulina, decorrentes de mutações no gene do receptor de insulina, e doenças do pâncreas exócrino, como pancreatite, trauma, pancreatectomia e carcinoma pancreático. Além disso, endocrinopatias com aumento de hormônios contrarreguladores da ação da insulina, entre os quais hormônio de crescimento, cortisol e glucagon, podem provocar DM. Diferentes medicamentos são associados a alterações no metabolismo da glicose por meio de diminuição da secreção ou da ação da insulina. Os exemplos mais comuns são os glicocorticoides, o ácido nicotínico e os antipsicóticos atípicos.

Diagnóstico de diabetes mellitus

Na história natural do DM, alterações fisiopatológicas estão presentes antes que os valores glicêmicos atinjam níveis supranormais. A condição na qual os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM, denomina-se pré-diabetes.³ A resistência à insulina já está presente e, na ausência de medidas de combate aos fatores de risco modificáveis, ela evolui frequentemente para a doença clinicamente manifesta. A ADA previamente havia atribuído os termos “glicemia de jejum alterada” e “tolerância à glicose diminuída” a essas condições de risco aumentado de doença cardiovascular e complicações em longo prazo. Na maioria dos casos de pré-diabetes, a “doença” é assintomática e o diagnóstico deve ser feito com base em exames laboratoriais. Mesmo o DM estando presente do ponto de vista laboratorial, seu diagnóstico clínico pode tardar até anos pelo fato de a doença ser oligossintomática em grande parte dos casos, por isso a importância do rastreamento na presença dos fatores de risco.

As categorias de tolerância à glicose têm sido definidas com base nos seguintes exames:³

- Glicemia em jejum: deve ser coletada em sangue periférico após jejum calórico de no mínimo 8 horas;
- TOTG: previamente à ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água, coleta-se uma amostra de sangue em jejum para determinação da glicemia; coleta-se outra, então, após 2 horas da sobrecarga oral. Importante reforçar que a dieta deve ser a habitual e sem restrição de carboidratos pelo menos nos 3 dias anteriores à realização do teste. Permite avaliação da glicemia após sobrecarga, que pode ser a única alteração detectável no início do DM, refletindo a perda de primeira fase da secreção de insulina;
- Hemoglobina glicada (HbA1c): oferece vantagens ao refletir níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses e ao sofrer menor variabilidade dia a dia e depender do estado de jejum

para sua determinação. Vale reforçar que se trata de medida indireta da glicemia, que sofre interferência de algumas situações, como anemias, hemoglobinopatias e uremia, nas quais é preferível diagnosticar o estado de tolerância à glicose com base na dosagem glicêmica direta. Outros fatores, como idade e etnia, também podem interferir no resultado da HbA1c. Por fim, para que possa ser utilizada no diagnóstico de DM, a determinação da HbA1c deve ocorrer pelo método padronizado no *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (disponível em: <http://www.ngsp.org/certified.asp> [acesso em 27 jun 2017]).

A confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos exames alterados, idealmente o mesmo exame alterado em segunda amostra de sangue, na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia.³ Pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, devem ser submetidos à dosagem de glicemia ao acaso e independente do jejum, não havendo necessidade de confirmação por meio de segunda dosagem caso se verifique glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL. Os valores de normalidade para os respectivos exames, bem como os critérios diagnósticos para pré-diabetes e DM mais aceitos e adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), encontram-se descritos no Quadro 6.

Quadro 6. Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM,³ adotados pela SBD.

	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	< 100	< 140	–	< 5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum. ²
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	≥ 100 e < 126*	≥ 140 e < 200#	–	$\geq 5,7$ e < 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	$\geq 6,5$	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

OMS: Organização Mundial da Saúde; HbA1c: hemoglobina glicada; DM: diabetes *mellitus*.

* Categoria também conhecida como glicemia de jejum alterada.

Categoria também conhecida como intolerância oral à glicose.

As categorias de pré-diabetes, além de conferirem risco aumentado para desenvolvimento de DM, também estão associadas a maior risco de doença cardiovascular e complicações crônicas.³

Os critérios diagnósticos para DM1 são semelhantes aos utilizados no DM2. No primeiro caso, porém, comumente a sintomatologia já chama muito mais a atenção do clínico do que no segundo caso.

Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional

Embora não exista consenso sobre a melhor estratégia de rastreamento e diagnóstico do DMG, as recomendações mais aceitas internacionalmente,^{23,24} propostas por várias so-

iedades científicas, inclusive pela SBD, estão resumidas no Quadro 7.

No primeiro trimestre da gestação, idealmente na primeira consulta de pré-natal, sugere-se investigar DM preexistente por meio dos exames habituais. Gestantes com diagnóstico de DM no primeiro trimestre da gestação (critérios diagnósticos de DM em não gestantes) devem ser consideradas portadoras de DM preexistente; elas apresentam maior risco de malformações fetais e outras complicações gestacionais e neonatais. Vale ressaltar que o valor de corte da glicemia em jejum durante a gestação difere do considerado normal para não gestantes, sendo < 92 mg/dL em qualquer fase da gestação. Valores entre 92 e 126 mg/dL são diagnósticos de DMG em qualquer fase da gestação.

Sugere-se que toda mulher sem diagnóstico reconhecido de DM francamente manifesto ou DMG seja submetida a TOTG com 75 g de glicose após jejum calórico mínimo de 8 horas, entre 24 e 28 semanas de gestação, com coleta de glicose em jejum, 1 e 2 horas após sobrecarga, conforme recomendação da IADPSG e da OMS. É importante reforçar a manutenção de dieta sem restrição de carboidratos nos 3 dias anteriores ao exame, sendo um único valor alterado no teste suficiente para o diagnóstico de DMG. Outras sociedades médicas não apoiam os valores de corte descritos no Quadro 7 para diagnóstico de DMG, não havendo consenso até o momento.²⁵⁻²⁷

HAPO¹⁵ foi um estudo observacional de grande relevância para a reanálise de pontos de corte em diagnóstico de DMG, tendo como objetivo determinar o ponto de corte que conferia risco aumentado de desfechos indesejados maternos, fetais e neonatais. O estudo motivou diversas sociedades médicas e organizações de saúde a reavaliar seus critérios diagnósticos de DMG. Como era de esperar, entretanto, adotando-se os novos

critérios propostos pela IADPSG e pela OMS, a prevalência estimada de DMG aumenta para cerca de 20% e torna-se uma preocupação bastante relevante para a saúde pública.³

Estudo recente acompanhou 1.750 gestantes na Espanha e comparou a prevalência de DMG com base nos atuais critérios diagnósticos de DMG propostos pela IADPSG e nos antigos.²⁸ A prevalência de DMG foi 3,5 vezes maior segundo os novos critérios (35,5% versus 10,6%), tendo sido confirmados melhores desfechos gestacionais e neonatais, uma vez que essas mulheres foram submetidas a tratamento antidiabético em níveis mais baixos de glicemia. Houve redução dos casos de hipertensão gestacional (de 14,6%), prematuridade (de 10,9%), parto cesáreo (de 23,9%), recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (de 6,5%) e internações em unidade de terapia intensiva (UTI) (de 24,4%), bem como 9% de redução em Apgar < 7 no primeiro minuto de vida. Análise farmacoeconômica confirmou a boa relação custo-efetividade do novo critério diagnóstico para DMG, especialmente pela redução de cesáreas e internações em UTI.²⁹

Quadro 7. Recomendações para rastreamento e diagnóstico de DMG e DM franco na gestação de acordo com a International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) e a OMS,^{3,23,24} também adotadas pela SBD.

Na primeira consulta de pré-natal, recomenda-se avaliar as mulheres quanto à presença de DM prévio, não diagnosticado e francamente manifesto. O diagnóstico de DM será feito se um dos testes a seguir apresentar-se alterado:

- Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL;*
- HbA1c $\geq 6,5\%$;#
- Glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL na presença de sintomas;
- Confirmação será feita pela repetição dos exames alterados, na ausência de sintomas.

Sugere-se que seja feita dosagem de glicemia de jejum em todas as mulheres na primeira consulta de pré-natal.

Mulheres sem diagnóstico de DM, mas com glicemia de jejum ≥ 92 mg/dL, devem receber diagnóstico de DMG.

Toda mulher com glicemia de jejum < 92 mg/dL inicial deve ser submetida a teste de sobrecarga oral com 75 g de glicose anidra entre 24 e 28 semanas de gestação, sendo o diagnóstico de diabetes gestacional estabelecido quando no mínimo um dos valores a seguir encontrar-se alterado:

- Glicemia em jejum ≥ 92 mg/dL;
- Glicemia 1 hora após sobrecarga ≥ 180 mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga ≥ 153 mg/dL.

DM: diabetes *mellitus*; DMG: diabetes *mellitus* gestacional.

* Critério adotado pela OMS.

Critério adotado pela IADPSG.

Referências bibliográficas

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015 [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
2. World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Geneva; 2016 [accessed 2017 Jun 27]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S1-131.
4. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes. 2017;66(2):241-55.
5. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37(7):2034-54.
6. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015;38(10):1964-74.
7. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. Ann N Y Acad Sci. 2008;1150:1-13.
8. Kempainen KM, Ardisson AN, Davis-Richardson AG, Fagen JR, Gano KA, León-Novelo LG et al. Early childhood

- gut microbiomes show strong geographic differences among subjects at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(2):329-32.
9. Rao PV. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *J Endocrinol Metab*. 2015;19(Suppl 1):S47-50.
 10. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
 11. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787-835.
 12. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med*. 2004;164(17):1925-31.
 13. Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2(2):67-72.
 14. Negrato CA, Zajdenverg L, Montenegro Júnior RM. Diabetes melito e gestação. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 716-29.
 15. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
 16. Lyra R, Azevedo Junior LGG, Diniz ET, Ibiapina GR, Veloso IGL, Frasão K et al. Diabetes melito: classificação e diagnóstico. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 641-56.
 17. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1878-84.
 18. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, Shepherd MH, Paisley R et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia*. 2012;55(1):123-7.
 19. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One*. 2012;7(6):e37423.
 20. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njolstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):47-64.
 21. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2-12.
 22. Greeley SAW, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep*. 2011;11(6):519-32.
 23. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):341-63.
 24. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA 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.
 25. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. Washington (DC); 2013 Aug. 11 p. (ACOG Practice Bulletin, 137.)
 26. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline [NG3]. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [Internet]. 2015 Feb [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
 27. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Diagnosing gestational diabetes mellitus [Internet]. 2013 Mar [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <https://prevention.nih.gov/cdp/conferences/2013/gdm/final-statement.aspx>.
 28. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M 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.
 29. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J 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.

Aspectos técnicos e laboratoriais de diagnóstico e acompanhamento do diabetes *mellitus*

Critérios diagnósticos para diabetes *mellitus*

O diagnóstico laboratorial do diabetes *mellitus* (DM) pode ser realizado por meio de glicemia de jejum, glicemia 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). Não existem outros testes laboratoriais validados e recomendados para essa finalidade. Os valores adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para cada

um desses parâmetros são os mesmos recomendados pela Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) e encontram-se descritos na Tabela 1.¹

A necessidade de realizar o diagnóstico de DM com esses testes advém de sua validação clínica por meio de desfechos clínicos. Nas últimas quatro décadas, os critérios diagnósticos passaram por diversas modificações, exatamente devido ao surgimento de novas evidências referentes à associação de valores cada vez menores de glicemia a risco de complicações micro e macrovasculares. Algumas dessas mudanças encontram-se no breve histórico descrito no Quadro 1.²⁻⁵

Tabela 1. Critérios diagnósticos para DM recomendados pela ADA e pela SBD.¹

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	100 a 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com 75 g de glicose (mg/dL)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

Quadro 1. Breve histórico dos valores de corte de exames laboratoriais utilizados no diagnóstico de DM.*²⁻⁵

NDDG (1979)	<ul style="list-style-type: none">• DM: glicemia de jejum em 140 mg/dL (7,9 mmol/L) ou glicemia pós-TOTG em 200 mg/dL (11,1 mmol/L);• Tolerância à glicose diminuída (IGT): glicemia pós-TOTG de 140 a 199 mg/dL (7,8 a 11,1 mmol/L);• TOTG é considerado o principal exame no diagnóstico de DM.
ADA (1997)	<ul style="list-style-type: none">• Diminuição do ponto de corte de 140 para 126 mg/dL (7 mmol/L);• A ADA considera a glicemia de jejum o principal exame no diagnóstico de DM;• O termo “glicemia de jejum alterada” passa a ser introduzido (IFG) para valores de 110 a 126 mg/dL (6,1 a 7,0 mmol/L) em jejum.
ADA (2004)	<ul style="list-style-type: none">• Diminuição do ponto de corte de 110 para 100 mg/dL (6,1 para 5,5 mmol/L) para glicemia de jejum.
ADA (2010)	<ul style="list-style-type: none">• Introdução da recomendação de HbA1c para diagnóstico.

ADA: American Diabetes Association; DM: diabetes *mellitus*; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; IGT: *impaired glucose tolerance*; IFG: *impaired fasting glucose*; NDDG: National Diabetes Data Group; HbA1c: hemoglobina glicada.

* Este histórico resumido tem fins ilustrativos, podendo omitir alguns valores intermediários na evolução temporal dos limiares diagnósticos.

A seguir, serão abordados detalhes técnicos de cada um desses exames.

Glicemia

A glicemia tem sido utilizada por muitas décadas como critério de definição para DM. Esta seção apresenta aspectos técnicos da dosagem, portanto não será feita distinção entre glicemia de jejum e pós-sobrecarga no aspecto metodológico.

Aspectos pré-analíticos

Na prática clínica e laboratorial, os principais desafios quanto à precisão da dosagem de glicose são os erros pré-analíticos. Eles se devem, principalmente, à sua metabolização no tubo de coleta. Dessa forma, tanto o tipo de tubo utilizado como o processamento da amostra até a sua análise podem influenciar os níveis de glicose mensurados.

Após a coleta de sangue, a glicose é metabolizada pelos eritrócitos, o que ocasiona queda dos seus níveis em torno

de 10% por hora. Para minimizar o impacto desse processo, diversas medidas podem ser tomadas, conforme o Quadro 2. Se forem utilizados tubos de soro, é preciso dar especial atenção ao processamento rápido da amostra após a coleta. Se for utilizado um inibidor de metabolização, como o fluoreto de sódio (NaF), ainda assim ocorre glicólise dentro do tubo, mas

de forma mais lenta (cerca de 10% a cada 3 horas). Os tubos com fluoreto, por sua estabilidade discretamente maior, são muito utilizados no TOTG, visto que, muitas vezes, as amostras de jejum serão processadas com as demais, devendo-se somar o tempo de duração do teste àquele já previsto para o transporte das amostras.^{6,7}

Quadro 2. Estabilidade da amostra para dosagem de glicemia conforme o método de coleta.^{6,7}

Tubos de soro com gel (tampa vermelha com faixa amarela)	Devem ser centrifugados em até 2 horas após a coleta
Tubos de soro secos (tampa vermelha)	Devem ser centrifugados e manipulados em até 2 horas após a coleta
Tubos com fluoreto (tampa cinza)	Devem ser centrifugados em até 3 a 4 horas após a coleta

Existem diversos outros tipos de tubos que podem ser usados para a coleta de glicemia, como os de NaF/citrato/ácido etilenediaminotetracético (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA), que conferem à amostra tempos consideravelmente maiores de estabilidade. Sua utilização, entretanto, não é rotineira no meio clínico, dando-se mais ênfase ao processamento da amostra após a coleta.⁸

Aspectos analíticos

A glicose é geralmente determinada por métodos enzimáticos, como glicose-oxidase e hexoquinase. Um dos mais aplicados atualmente é o método da hexoquinase, no qual a glicose é fosforilada por essa enzima na presença de trifosfato de adenosina (adenosine triphosphate, ATP). Dessa reação se originam produtos como glicose-6-fosfato e difosfato de adenosina (adenosine diphosphate, ADP). A glicose-6-fosfato, por sua vez, é oxidada por glicose-6-fosfato desidrogenase (G6P-DH), sendo transformada em gluconato-6-fosfato, que ocasiona a redução de NAD⁺ para NADH. Essa reação causa aumento da absorbância a 340 nm, que é o parâmetro diretamente analisado pelo método, por ser diretamente proporcional à concentração de glicose.⁶ Os métodos atuais são bastante robustos e não requerem precauções adicionais, exceto aquelas referentes a erros pré-analíticos.

Hemoglobina glicada

A HbA1c era empregada até a década passada apenas no seguimento de pacientes com DM, pois é o melhor parâme-

tro preditor de complicações crônicas. Essa extensa validação da HbA1c no seguimento do DM é oriunda, basicamente, de dois estudos: o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT),⁹ que analisou pacientes com DM tipo 1 (DM1), e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS),¹⁰ que avaliou indivíduos com DM tipo 2 (DM2).

A quantidade de dados referentes ao uso da HbA1c, provenientes de diferentes estudos e de inúmeros centros ao redor do mundo, gerou a necessidade de harmonização dos diferentes métodos de dosagem. Para esse fim foi criado, nos Estados Unidos da América, o *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), disponível em: www.ngsp.org (acesso em 27 jun 2017).

O objetivo do NGSP é, por meio de um esforço contínuo, tornar todos os métodos rastreáveis por aqueles utilizados no DCCT e no UKPDS. Para isso, certifica fabricantes de ensaios de HbA1c e laboratórios, a fim de garantir a homogeneidade metodológica.¹¹ A padronização também busca harmonizar os métodos aos padrões da International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), que pode ser acessada em: www.ifcc.org (acesso em 27 jun 2017). A IFCC utiliza mmol/mol como unidade de mensuração da HbA1c (correspondendo à quantidade de HbA1c em mmol em relação à quantidade total de Hb em mol). Assim, além de padronizar os métodos disponíveis no mercado, o NGSP também fornece ferramentas que permitem comparar as duas unidades.¹¹ Alguns exemplos de conversão com valores inteiros de HbA1c encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Conversão dos valores de HbA1c entre unidades do NGSP (%) e da IFCC (mmol/mol).¹¹

NGSP HbA1c (%)	IFCC HbA1c (mmol/mol)
5	31
6	42
7	53
8	64
9	75
10	86
11	97
12	108

NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*; IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; HbA1c: hemoglobina glicada.

Aspectos pré-analíticos

A HbA1c é dosada em sangue total, sendo coletada em tubo com anticoagulante EDTA (tampa roxa), e apresenta estabilidade consideravelmente maior do que a glicemia. Esse aspecto, inclusive, é apontado como uma das grandes vantagens de sua utilização no diagnóstico de DM. O jejum não é necessário e a amostra pode ser coletada em qualquer horário do dia. Apresenta baixa variabilidade biológica individual e não é afetada por estresse agudo.¹²

Uma vez coletadas, as amostras de sangue são estáveis em temperatura ambiente por até 24 horas e por até 7 dias sob refrigeração. O congelamento da amostra, entretanto, torna-a inviável para análise.⁷

Aspectos analíticos

Principais métodos disponíveis

Os principais métodos disponíveis para dosagem de HbA1c encontram-se descritos a seguir. Cada um apresenta particularidades de desempenho e custo. É importante ressaltar que todos os métodos padronizados pelo NGSP têm resultado clínico satisfatório e podem ser utilizados normalmente na prática clínica, ou seja, apresentam estimativa equivalente da glicemia média.¹³ Não há uma regra prática para saber se um método é padronizado pelo NGSP apenas pelo nome da técnica utilizada. Somente consultando detalhadamente o nome do fabricante e o modelo do ensaio na listagem constantemente atualizada do NGSP será possível certificar-se de ter em mãos um método rastreável.¹⁴

Cromatografia de troca iônica

O método de cromatografia líquida de alta eficiência (*high performance liquid chromatography*, HPLC) por troca iônica (ou troca catiônica) consiste na separação das diferentes formas de hemoglobina de acordo com a carga da molécula. Além de ser o método-padrão do DCCT, tem como vantagem a análise de diversas formas de hemoglobina além de HbA1c e HbA total. Isso pode ser particularmente vantajoso na presença de formas variantes de hemoglobina.¹⁵

Cromatografia por afinidade

A cromatografia por afinidade (ou afinidade por boronato) é uma forma de HPLC na qual o grupo cisdiol da glicose ligada à HbA1c liga-se a derivados do ácido borônico que estão imobilizados em resina. O restante da hemoglobina não glicada é eluído e mensurado como o primeiro pico do cromatograma. Posteriormente, a HbA1c ligada à resina é eluída, sendo possível, assim, mensurar a fração glicada da hemoglobina.

Esse método faz apenas a distinção entre hemoglobina glicada e não glicada. Apesar de não permitir a visualização de outras formas de hemoglobina, a cromatografia por afinidade não sofre interferência das formas variantes mais comuns de hemoglobina. Apresenta menor custo em relação à cromatografia de troca iônica.¹⁵

Imunoensaio de inibição turbidimétrica

Consiste em um método imunoturbidimétrico que utiliza anticorpos específicos para HbA1c, ligando-se à região da cadeia β da hemoglobina próxima ao sítio de glicação. Como as variantes de hemoglobina de maior prevalência na população encontram-se em regiões mais afastadas da cadeia, não interferem no ensaio. Além disso, os métodos imunoturbidimétricos possuem baixo custo e podem ser realizados em analisadores bioquímicos automatizados.¹⁵

Interferentes

Hemoglobinas variantes

A presença de hemoglobinas variantes pode afetar de maneira heterogênea os diferentes métodos disponíveis para avaliação de HbA1c. Hemoglobinopatias são a forma mais comum de mutação genética pontual no ser humano. Dessa maneira, existem mais de 1.700 formas diferentes de hemoglobina variante.^{16,17} Isso impossibilita que todas sejam contempladas quando métodos de dosagem de HbA1c são desenvolvidos. No entanto, a interação da maioria dos métodos padronizados pelo NGSP com as formas mais comuns de hemoglobina variante é bem conhecida, conforme ilustrado no Quadro 3.¹⁸

Quadro 3. Métodos de HbA1c certificados pelo NGSP e interferências conhecidas das variantes de hemoglobina.

Nome do ensaio	Método	Interferências				
		HbC	HbS	HbE	HbD	HbF
Abbott Architect c Enzymatic	Enzimático	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis ^a
Alere Afinion	Afinidade por boronato	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis ^b
Arkray ADAMS HbA1c HA-8180V (Menarini)	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	∅	∅	HbA1c não é quantificada	HbA1c não é quantificada	∅ (se proporção de HbF < 30%)
Beckman AU System	Imunoensaio	Aumento de HbA1c	Aumento de HbA1c	∅	∅	Sem dados disponíveis ^b
Beckman Synchron System	Imunoensaio	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis ^b

Nome do ensaio	Método	Interferências				
		HbC	HbS	HbE	HbD	HbF
Bio-Rad D-10 (HbA1c Program)	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	∅	∅	∅	∅	∅ (se proporção de HbF < 10%)
Bio-Rad D-100 (HbA1c Program)	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	∅	∅	∅	∅	–
Bio-Rad Variant II NU	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	∅	∅	∅	∅	∅ (se proporção de HbF < 10%)
Bio-Rad Variant II Turbo	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	∅	∅	Aumento de HbA1c	Aumento de HbA1c	∅ (se proporção de HbF < 5%)
Bio-Rad Variant II Turbo 2.0	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	∅	∅	∅	∅	∅ (se proporção de HbF < 25%)
Ortho Clinical Vitros	Imunoensaio	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis ^b
Polymer Technology Systems A1cNow	Imunoensaio	Aumento de HbA1c	Aumento de HbA1c	∅	∅	Sem dados disponíveis ^b
Roche Cobas Integra (geração 2)	Imunoensaio	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis ^b
Roche/Hitachi (Tina-Quant II)	Imunoensaio	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis ^b
Sebia Capillarys 2 Flex Piercing	Eletroforese por capilar	∅	∅	∅	∅	∅ (se proporção de HbF < 15%)
Siemens Advia HbA1c (versão nova)	Imunoensaio	∅	∅	Sem dados disponíveis ^a	Sem dados disponíveis ^a	Sem dados disponíveis ^b
Siemens DCA 2000/Vantage	Imunoensaio	∅	∅	∅	∅	∅ (se proporção de HbF < 10%)
Siemens Dimension	Imunoensaio	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis ^b
Tosoh G7	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	Diminuição de HbA1c	∅	Diminuição de HbA1c	∅	∅ (se proporção de HbF ≤ 30%)
Tosoh G8	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	Diminuição de HbA1c	Diminuição de HbA1c	Diminuição de HbA1c	Diminuição de HbA1c	∅ (se proporção de HbF ≤ 30%)
Trinity (Primus) HPLC (Affinity)	Afinidade por boronato	∅	∅	∅	∅	∅ (se proporção de HbF < 15%)

HPLC: *high performance liquid chromatography*; HbA1c: hemoglobina glicada; ∅: sem interferência.

^a Na ausência de dados específicos, pode-se considerar, em geral, que imunoensaios não têm interferência significativa de HbE e HbD, pois essas substituições na cadeia estão distantes da porção N-terminal da cadeia β de hemoglobina.

^b Na ausência de dados específicos, pode-se considerar, em geral, que tanto imunoensaios quanto métodos de afinidade por boronato sofrem interferência de HbF quando seus *novels* encontram-se acima de 10 a 15%.

Na maioria das vezes, a presença de hemoglobinopatias não invalida o resultado de HbA1c. É importante que o clínico esteja sempre em estreito contato com o laboratório, para que os casos complexos sejam analisados em conjunto. Em grande parte dos casos, as hemoglobinopatias presentes em heterozigose não inviabilizam a utilização da HbA1c.

Nas formas raras homozigotas de hemoglobina anormal (CC, SS, EE etc.), porém, não há HbA presente. O valor de HbA1c, portanto, não pode ser quantificado. A vida útil dos eritrócitos é altamente variável nessas condições. O método de afinidade por boronato poderia até fornecer um valor mensurado de HbA1c nesses casos, se o laboratório não estiver ciente da ocorrência de hemoglobinopatia, mas ele, na verdade, não corresponderá à HbA1c, e, sim, a outras formas de Hb glicada. Esse valor não teria significado clínico porque sua conexão

com a glicemia média do período de vida da hemácia seria perdida. Nessas situações, a frutossamina pode ser indicada para monitorar a glicemia.⁷

Outros interferentes

Interferentes que diminuem a dosagem de HbA1c são anemia hemolítica ou estados hemorrágicos, que reduzem o tempo de vida útil das hemácias, ou, ainda, vitaminas C e E em altas doses (por exemplo, vitamina C acima de 20 g/dia), pois podem inibir a glicação da hemoglobina.¹⁹

Podem elevar os níveis de HbA1c os seguintes interferentes: hipertrigliceridemia grave (níveis acima de 2.000 mg/dL podem afetar a turbidez da amostra), hiperbilirrubinemia (em níveis muito elevados, acima de 50 mg/dL), alcoolismo crônico

(pela ligação do acetaldeído à hemoglobina, o que pode elevar o nível de HbA1), ingestão crônica de salicilatos (3 a 6 g/dia), anemia ferropriva, fenobarbital (elevando a reatividade da glicose à hemoglobina) e insuficiência renal (por meio da hemoglobina carbamylada).

Outros exames utilizados para o controle glicêmico

Outros exames podem ser utilizados no acompanhamento do DM, alguns deles de forma análoga à HbA1c, ou seja, como estimativas da glicemia média por determinado período de tempo. **Nenhum desses exames, entretanto, é validado para o diagnóstico de DM.** Além disso, exames como glicemia pós-prandial, frutossamina, 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) e albumina glicada pretendem acrescentar informação à estimativa da glicemia média e/ou mensurar a variabilidade glicêmica. Esse conceito tem ganhado força no que diz respeito à modulação do risco cardiovascular no DM,²⁰ mas, por enquanto, não tem aplicabilidade no diagnóstico da doença.

Glicemia pós-prandial

Após a publicação do estudo Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE), em 1999, que abordou o papel da glicemia 2 horas após TOTG como fator de risco cardiovascular,²¹ houve diversos esforços científicos no sentido de extrapolar esse papel para a glicemia pós-prandial, tentando-se, inclusive, transformá-la em alvo terapêutico no tratamento do DM2. Estudos como o HEART2D demonstraram que o tratamento da glicemia pós-prandial não tem efeito benéfico no desfecho cardiovascular.²² Uma das grandes dificuldades é estabelecer valores de referência adequados para a glicemia pós-prandial. Por essa razão, **a glicemia pós-prandial não tem nenhum papel no diagnóstico do DM.**

Frutossamina

Frutossamina é o nome genérico dado a todas as proteínas glicadas. Os termos “frutossamina” e “proteína glicada” podem

ser utilizados de maneira equivalente. Elas são formadas pela reação não enzimática da glicose com os grupos amina das proteínas. Do total de proteínas glicadas, 80% correspondem à albumina. O raciocínio, em sua interpretação, é análogo ao considerado para as demais proteínas glicadas. O padrão de normalidade aplicado pela maioria dos laboratórios, entretanto, não apresenta a extensa validação por estudos prospectivos realizados para a HbA1c.²³

A frutossamina vem sendo tradicionalmente utilizada como alternativa à HbA1c quando esta apresenta problemas metodológicos. Essa conduta, porém, deve idealmente ser adotada apenas quando se esgotam as possibilidades de contornar esses problemas (por exemplo, no homocigoto para hemoglobinas variantes). Para o diagnóstico de DM, a frutossamina não é validada e, portanto, não deve ser utilizada.

1,5-anidroglicitol

O 1,5-AG ocorre de maneira natural no organismo e é estruturalmente similar à glicose. É filtrado pelos rins, sendo 99,9% dele reabsorvido pelos túbulos renais. Quando a glicemia é maior do que o limiar renal, a glicose inibe a reabsorção de 1,5-AG, portanto os níveis desse marcador são inversamente proporcionais aos da hiperglicemia. Desse modo, 1,5-AG é um marcador promissor no que se refere à variabilidade glicêmica, pois se correlaciona com excursões glicêmicas de curto prazo.²⁴⁻²⁷ Como não há, entretanto, padrões de referência estabelecidos, não existem metas terapêuticas claras sobre esse tipo de marcador; assim, não há, também, nenhuma indicação de seu uso para o diagnóstico de DM.

Albumina glicada

A dosagem de albumina glicada funciona de maneira análoga à de HbA1c, com a desvantagem de não apresentar validação com desfechos a longo prazo. A variabilidade da albumina glicada correlaciona-se, em alguns estudos, com desfechos renais, por exemplo, mesmo em pacientes bem controlados. Apresenta correlação variável com a HbA1c.²⁸ Assim como a frutossamina e o 1,5-AG, a albumina glicada não tem aplicação no diagnóstico de DM.

Referências bibliográficas

1. American Diabetes Association. 2: Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-24.
2. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979;28(12):1039-57.
3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S5-10.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S62-9.
6. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006.
7. Mayo Clinic. Home page [Internet]. [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <http://www.mayomedicallaboratories.com>.
8. Fobker M. Stability of glucose in plasma with different anticoagulants. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(7):1057-60.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O et al. 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.
10. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non

- insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*. 1995;310(6972):83-8.
11. National Glycohemoglobin Standardization Program. IFCC standardization of HbA1c [Internet]. 2010 [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <http://www.ngsp.org/ifccngsp.asp>.
 12. 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.
 13. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-8.
 14. National Glycohemoglobin Standardization Program. List of NGSP certified methods [Internet]. 2017 Jun [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <http://www.ngsp.org/docs/methods.pdf>.
 15. Jia W. Standardising HbA1c-based diabetes diagnosis: opportunities and challenges. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(3):343-55.
 16. HbVar: a database of human hemoglobin variants and thalassemias [Internet]. [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <http://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/counter>.
 17. Giardine B, Borg J, Viennas E, Pavlidis C, Moradkhani K, Joly P et al. Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(Database issue):D1063-9.
 18. National Glycohemoglobin Standardization Program. HbA1c assay interferences [Internet]. 2016 Dec [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <http://www.ngsp.org/interf.asp>.
 19. Krone CA, Ely JT. Ascorbic acid, glycation, glycohemoglobin and aging. *Med Hypotheses*. 2004;62(2):275-9.
 20. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R 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(5):1349-54.
 21. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999;354(9179):617-21.
 22. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care*. 2009;32(3):381-6.
 23. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clin Chem*. 1987;33(12):2153-63.
 24. McGill JB, Cole TG, Nowatzke W, Houghton S, Ammirati EB, Gautille T et al. Circulating 1,5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia: a U.S. trial of the GlycoMark assay. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1859-65.
 25. Dungan KM, Buse JB, Largay J, Kelly MM, Button EA, Kato S et al. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1214-9.
 26. Nguyen TM, Rodriguez LM, Mason KJ, Heptulla RA. Serum 1,5-anhydroglucitol (Glycomark) levels in children with and without type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(4):214-9.
 27. Seok H, Huh JH, Kim HM, Lee BW, Kang ES, Lee HC et al. 1,5-anhydroglucitol as a useful marker for assessing short-term glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Metab J*. 2015;39(2):164-70.
 28. Park SB, Kim SS, Kim IJ, Nam YJ, Ahn KH, Kim JH et al. Variability in glycated albumin levels predicts the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*. 2017;31(6):1041-6.

Metas glicêmicas para adultos, gestantes e crianças

Introdução

É objetivo do tratamento do paciente com diabetes *mellitus* (DM) o bom controle metabólico, diminuindo, assim, os riscos de complicações micro e macrovasculares. Na prática, como monitorar o controle glicêmico? No arsenal disponível à avaliação do controle glicêmico, encontram-se a hemoglobina glicada (HbA1c), as glicemias capilares diárias (que permitem o cálculo da glicemia média estimada), o desvio-padrão da média da glicemia (que ilustra a variabilidade glicêmica) e o tempo no alvo, isto é, aquele em que o paciente esteve dentro da faixa recomendada de glicemia. O papel de cada um desses fatores na avaliação do controle glicêmico de indivíduos com diabetes *mellitus* tipos 1 e 2 (DM1 e DM2) é discutido a seguir, apresentando-se as particularidades por faixa etária, quando pertinente.

Metas glicêmicas para indivíduos com diabetes *mellitus*

Hemoglobina glicada

Desde o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), a HbA1c é considerada o exame padrão-ouro para avaliar o controle metabólico do indivíduo com DM1, já que ficou consistentemente demonstrada a relação entre níveis aumentados e risco de complicação microvascular (nível de evidência A). Aqueles que apresentaram os valores mais baixos de HbA1c, próximos de 7%, também mensuraram mais vezes a glicemia capilar (sete vezes ao dia) e apresentaram glicemia média de 163 mg/dL, confirmando a necessidade de monitorização mais intensiva para alcance dos objetivos glicêmicos. A determinação da HbA1c possibilita estimar quão elevadas as glicemias estiveram nos últimos 3 a 4 meses. Tal estimativa torna-se possível pelo fato de a glicose sanguínea ligar-se de maneira irreversível à hemoglobina durante o período de vida da hemácia, que tem essa duração. A porcentagem da hemoglobina que sofreu glicação será tanto maior quanto maior a concentração de glicose sanguínea. Esse resultado expresso em porcentagem refere-se à média das glicemias diárias, sendo 50% correspondente ao mês que precedeu o exame, 25% ao mês anterior à coleta e 25% ao terceiro e quarto meses anteriores (D). Assim, o valor de HbA1c obtido corresponderá, sobretudo, ao controle glicêmico do último mês e, secundariamente, dos 2 a 3 meses precedentes.

Durante anos, acreditou-se que os alvos da HbA1c deveriam variar conforme a faixa etária, especialmente para crianças, sendo maiores para lactentes e progressivamente menores para crianças em idade escolar e na adolescência. Isso decorreu da observação de que, no DCCT, os adolescentes no grupo de terapia intensiva atingiram HbA1c de 8,1%, enquanto os adultos, 7,1%. A partir disso foram feitas recomendações de valores de HbA1c para adolescentes e, posteriormente, adaptações para crianças, com valores de corte mais altos, especialmente para crianças menores de 5 anos, cujo alvo ficou estabelecido em $\leq 8,5\%$. No entanto, em 2009, o consenso da Sociedade Internacional de Diabetes para Pediatria e Adolescência (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) recomendou que o alvo de HbA1c para qualquer criança ou adolescente com idade inferior a 18 anos fosse menor (7,5%); a partir de 2014, a Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) passou a utilizar os mesmos critérios. Vale ressaltar que ambas as associações permitem o aumento temporário do alvo, na vigência de hipoglicemia assintomática, até que os sintomas sejam restaurados.^{1,2}

Para adultos, as recomendações de HbA1c variam de 6,5 a 7,0%, dependendo da sociedade científica, mas sempre é importante individualizar o tratamento (D). Em casos selecionados, entretanto, a meta pode ser mais rígida ($< 6,5\%$), desde que isso seja seguro ao paciente e com baixa frequência de hipoglicemias (B). O uso de metas mais rígidas nesses casos, sem doença cardiovascular e, preferencialmente, desde o início do tratamento, embasa-se na redução do risco microvascular, verificada em análises de subgrupos do DCCT, do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) e do *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), que evidenciaram redução do risco de complicações microvasculares com valores de HbA1c próximos à normalidade.³⁻⁶

Em outras situações clínicas, como insuficiência renal ou hepática, que predisõem ao aparecimento de hipoglicemia, o alvo glicêmico pode ser um pouco mais elevado do que o habitual. O mesmo pode ser preconizado para indivíduos com hipoglicemias assintomáticas ou graves, idosos e pacientes com baixa expectativa de vida ou complicações micro ou macrovasculares significativas (D).⁷ Um controle menos rígido da glicemia também parece razoável em indivíduos com longa duração do DM que tenham mantido inadequado controle metabólico por longos períodos, levando em consideração estudos como o *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), no qual a ins-

tuição de controle intensivo da glicemia em pacientes com DM2, a longa duração da doença e a HbA1c elevada estiveram associadas a aumento da mortalidade.^{8,9} Por sua vez, pacientes com DM que adotaram o controle intensivo da glicemia desde o início do tratamento apresentaram claros be-

nefícios desse controle, na redução de complicações micro e macrovasculares, conforme demonstrado pelo UKPDS.³ A Tabela 1 resume as principais metas de controle glicêmico e de HbA1c adotadas por diferentes sociedades científicas para adultos com DM.¹⁰⁻¹²

Tabela 1. Metas de controle metabólico de acordo com sociedades científicas.

Sociedade	Glicemia pré-prandial (mg/dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)	HbA1c (%)
ADA	80 a 130	< 180	< 7,0
IDF	< 115	< 160	< 7,0
AACE	< 110	< 140	< 6,5
SBD	< 100	< 160	< 7,0

ADA: Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association); IDF: Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation); AACE: Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists); SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; HbA1c: hemoglobina glicada.

Vale ressaltar que, atualmente,¹³ o valor de HbA1c igual a 7% interpreta-se como correspondente a uma glicemia média estimada de 154 mg/dL, e não 163 mg/dL, como já fora previamente interpretado.¹⁴ Isso decorre do fato de os cálculos do

International A1c Derived Average Glucose (ADAG) terem sido baseados em poucas glicemias capilares de 507 adultos do DCCT, enquanto os valores atualizados baseiam-se em mais de 2.800 leituras por HbA1c (Tabela 2).

Tabela 2. Relação entre HbA1c e correspondente glicemia média estimada nos últimos 3 a 4 meses.

Nível de HbA1c (%)	Modelo anterior (mg/dL)	Modelo atual (mg/dL)
4	65	70
5	100	98
6	135	126
7	170	154
8	205	183
9	240	212
10	275	240
11	310	269
12	345	298

HbA1c: hemoglobina glicada.

Recomenda-se que a HbA1c seja realizada a cada 3 a 4 meses em crianças e adolescentes, com no mínimo duas medidas anuais (D). Para adultos, com controles estáveis, sugerem-se duas medidas de HbA1c ao ano, embora estudo recente com mais de 15 mil adultos com DM1 tenha mostrado benefícios da medida trimestral da HbA1c e da automonitorização da glicemia capilar no controle metabólico. Os pacientes com HbA1c mais baixa foram aqueles que monitoravam mais vezes a glicemia (seis vezes ao dia) e realizavam exame de HbA1c com mais frequência (três a quatro vezes ao ano).¹⁵

É importante, também, considerar a técnica laboratorial utilizada na realização do exame. Os valores de referência podem variar conforme os métodos laboratoriais. O ideal é que o laboratório utilize apenas os métodos certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), que garante a comparabilidade com o empregado no DCCT. Métodos certificados pelo NGSP identificam a fração de hemoglobina glicada definida como HbA1c, cuja faixa de nor-

malidade varia de 4 a 6%. É a fração A1c que se mostra relacionada com risco cardiovascular.

Automonitorização diária da glicemia capilar

A monitorização da glicemia capilar diariamente por indivíduos com DM1 de qualquer faixa etária traz grandes benefícios, por diminuir o risco de complicações agudas, tais como cetoacidose e hipoglicemia, e por permitir que o paciente entenda os determinantes de sua glicemia ao correlacionar os resultados glicêmicos em tempo real com a ingestão de alimentos ou com a prática de atividade física, por exemplo. Desse modo, a automonitorização favorece estratégias a fim de tratar ou evitar glicemias fora do alvo, modificar a razão insulina/carboidrato, otimizando a contagem de carboidratos, ou ajustar o fator de sensibilidade, propiciando uma correção eficaz da hiperglicemia, além de

possibilitar ajustes da insulina basal, seja no esquema de múltiplas doses de insulina, seja na bomba de infusão. Para

tanto, é importante conhecer os objetivos glicêmicos para cada faixa etária (Tabela 3).

Tabela 3. Objetivos glicêmicos para indivíduos com e sem DM1 nos diferentes momentos do dia.

Glicemia	Não diabético (mg/dL)	Crianças e adolescentes com DM1 (mg/dL) [#]	Adultos com DM1 (mg/dL) [*]
Jejum ou pré-prandial	65 a 100	70 a 145	70 a 130
Pós-prandial	80 a 126	90 a 180	< 180
Ao deitar	80 a 100	120 a 180	
Na madrugada	65 a 100	80 a 162	

DM1: diabetes *mellitus* tipo 1.

[#] Segundo a Sociedade Internacional de Diabetes para Pediatria e Adolescência (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD).

^{*} Segundo a Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA).

Para adultos com DM2, em uso de insulina basal ou de hipoglicemiantes orais, existe pouca evidência sobre a quantidade de testes necessários.

A análise das glicemias deve ser discutida com o paciente durante a consulta, sendo cada vez menos necessária a instituição dos livrinhos de anotação de glicemias (*logbook*), tão sujeitos a valores fictícios, especialmente na faixa etária puberal. A maioria dos glicosímetros disponíveis no mercado permite o *upload* (envio) dos dados e a impressão ou a visualização de gráficos que ficam armazenados na nuvem (computacional), estando as glicemias expostas de acordo com o horário do dia, com o dia da semana ou com a tendência no decorrer do mês. Além disso, são fornecidos dados como: média e desvio-padrão da glicemia no período de dias ou meses, média de glicemias capilares realizadas no período, a menor ou a maior glicemia apresentada no período, além de índices que mostram risco de hipo ou hiperglicemia.

Quanto ao número de glicemias capilares necessárias para um bom controle metabólico, demonstra-se que a frequência da monitorização está associada a melhora da HbA1c.¹⁶ Estudos demonstram que o mínimo seriam quatro medidas ao dia, sempre antes das refeições principais, ao deitar e, idealmente, antes e 2 horas depois das refeições para ajuste da insulina *bolus* (portanto, um total de seis vezes ao dia), havendo pelo menos uma vez por mês uma medida de madrugada (entre 3 e 4 horas) (D). Vale ressaltar que o paciente deve ser instruído a efetuar medição também em situações especiais, como antes e depois de um exercício intenso, para ajustes da insulina e da ingestão de carboidratos, aumentando a frequência da medição em período de doenças, a fim de prevenir crises hiperglicêmicas, especialmente em crianças.

Em Centro de Referência e Diabetes da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), recomenda-se que pacientes com DM1 em terapia intensiva monitorem a glicemia cinco vezes ao dia (antes do café, do almoço e do jantar, ao deitar e 2 horas após uma refeição, variável a cada dia). Quando a aquisição de fitas reagentes não é problema, verificam-se pa-

cientes com bomba de insulina que realizam, rotineiramente, seis a sete medidas por dia, ao contrário de outros, que nunca conseguem realizar três a quatro medidas, nos quais se observa controle metabólico insatisfatório. É importante solicitar ao paciente que, 3 dias antes da consulta, intensifique as medidas capilares, para que se obtenham mais dados, necessários à intervenção na conduta da insulina. A terapia insulínica intensiva requer, portanto, monitorização frequente da glicemia capilar (quatro a seis vezes ao dia), assim como ajustes regulares das doses de insulina, o que se realiza pelos pacientes ou por seus familiares, em associação com a equipe multiprofissional.

Média e desvio-padrão da glicemia e tempo no alvo

Ao realizar o *upload* dos glicosímetros para análise dos gráficos ou diários de glicemias, é possível obter duas outras ferramentas para o controle glicêmico: o desvio-padrão da média das glicemias e o tempo no alvo (C) (Figura 1). O desvio-padrão avalia a variabilidade glicêmica, que, idealmente, deve ser inferior a 50 mg/dL ou de, no máximo, 1/3 da média das glicemias. Quanto maior o desvio-padrão, mais instável é a glicemia, muitas vezes produzindo HbA1c próxima dos valores ideais, às custas de muita hipoglicemia. O tempo no alvo é uma nova modalidade, cada vez mais valorizada, que resulta da incorporação do uso de sensor contínuo de glicose. Ele indica por quanto tempo – no último mês, semana ou período selecionado – o paciente permaneceu com as glicemias entre 70 e 180 mg/dL. Quanto maior esse período, melhor o controle metabólico; considera-se adequada a manutenção do alvo glicêmico em 50 a 60% do período avaliado. Também é possível analisar o tempo em hipoglicemia (valores menores que 70 mg/dL). Idealmente, sugere-se que esse tempo seja menor do que 5%, sendo tolerável até 10%. Vale ressaltar que esses valores não incluem hipoglicemia grave (níveis menores que 50 mg/dL exigem a ajuda de terceiros para correção da hipoglicemia), que não deve ser tolerada.

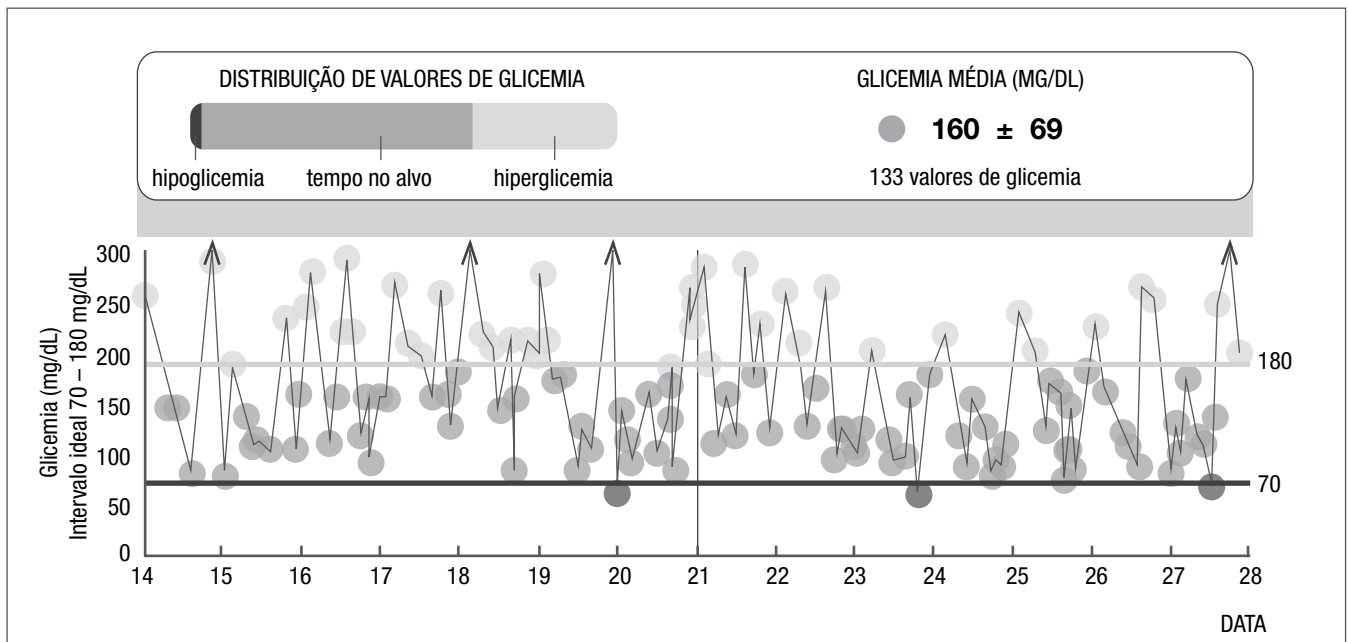


Figura 1. Representação de glicemia média e desvio-padrão, com distribuição dos valores de glicemia (hipoglicemia, tempo no alvo e hiperglicemia), obtida por *upload* do glicosímetro.

Fonte: Arquivo pessoal da autora.

Monitorização contínua de glicose

Nos últimos anos, tem sido cada vez mais frequente a monitorização contínua de glicose (*continuous glucose monitoring*, CGM), realizada por um sensor posicionado no interstício que faz a leitura da glicose a cada 5 minutos. Isso é muito útil, em especial, no paciente que apresenta hipoglicemia assintomática (A), pois é possível programar os alarmes para que sejam ativados quando determinado limite (escolhido previamente) de glicemia for atingido ou, nas bombas mais modernas, quando houver queda esperada da glicemia, antes que o paciente atinja o limiar de hipoglicemia.

O sensor pode fazer parte do conjunto da bomba de infusão de insulina – como as opções MiniMed Paradigm® Veo™ (Figura 2) ou, mais recentemente, MiniMed® 640G – ou apre-

sentar-se isoladamente, como nos aparelhos Dexcom® (não disponível no Brasil) ou FreeStyle® Libre, da Abbott (comercializado recentemente no Brasil) (Figura 3). É importante salientar que existe um *lag time* (Figura 4), em média de 10 minutos, entre a medida da glicemia capilar e a glicemia intersticial; assim, uma glicemia de 76 mg/dL indicada pelo sensor (com uma seta para baixo) pode corresponder, na realidade, a uma glicemia capilar de 50 mg/dL, por exemplo. Por essa razão, o paciente deve sempre estar atento às setas de tendência, pois elas são mais instrutivas que os valores de glicemia identificados. Outra observação importante é que os sensores de bomba necessitam de calibração, o que deve ser feito em momentos de glicemia estável, em jejum ou antes das refeições. O FreeStyle® Libre não requer calibração nos 14 dias de vida útil do sensor.

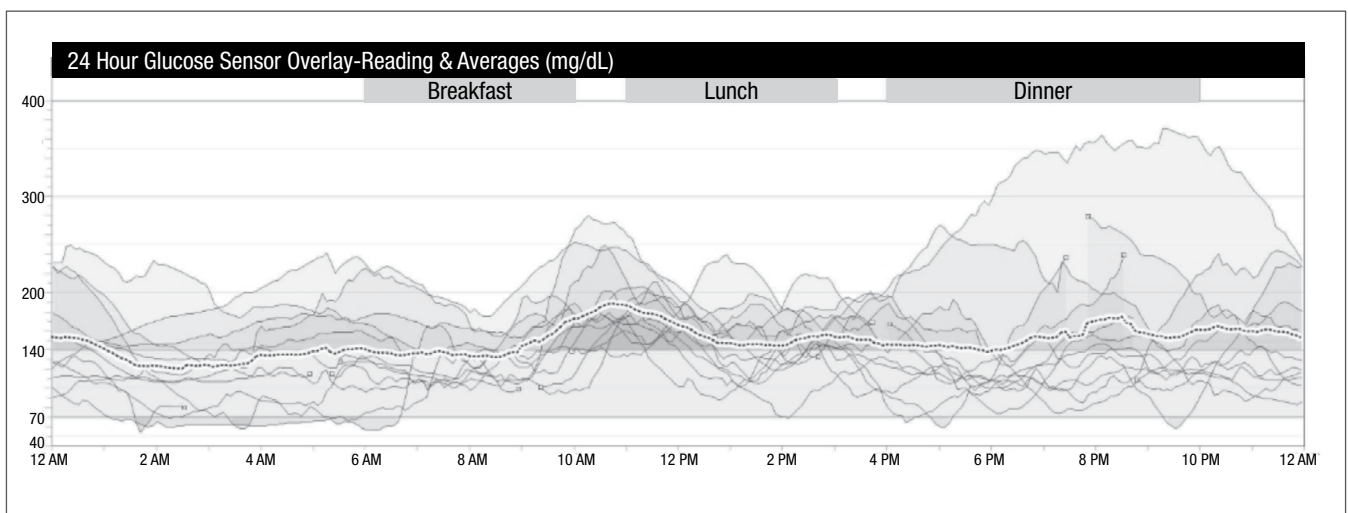


Figura 2. Gráfico com valores glicêmicos obtidos por sensor da bomba de insulina.

Fonte: MiniMed Paradigm® Veo™.

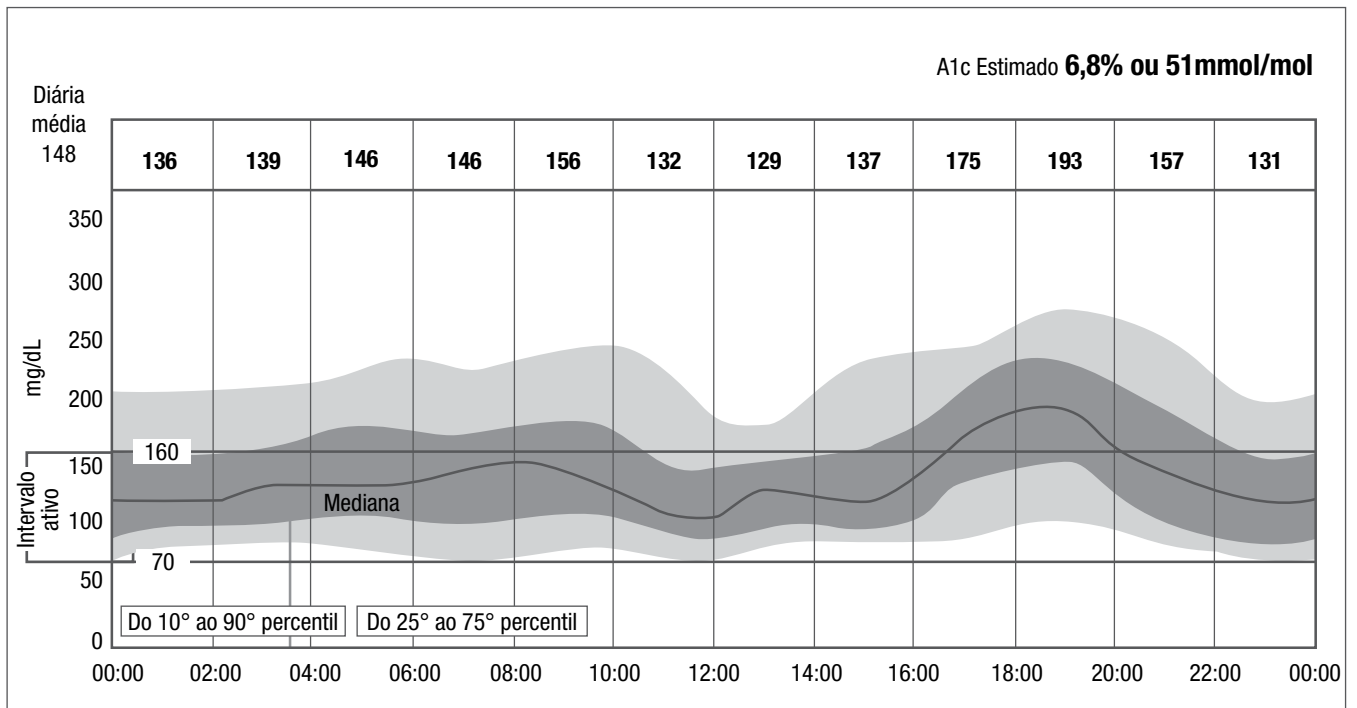


Figura 3. Gráfico com valores glicêmicos obtidos por sensor.

Fonte: FreeStyle® Libre, da Abbott.

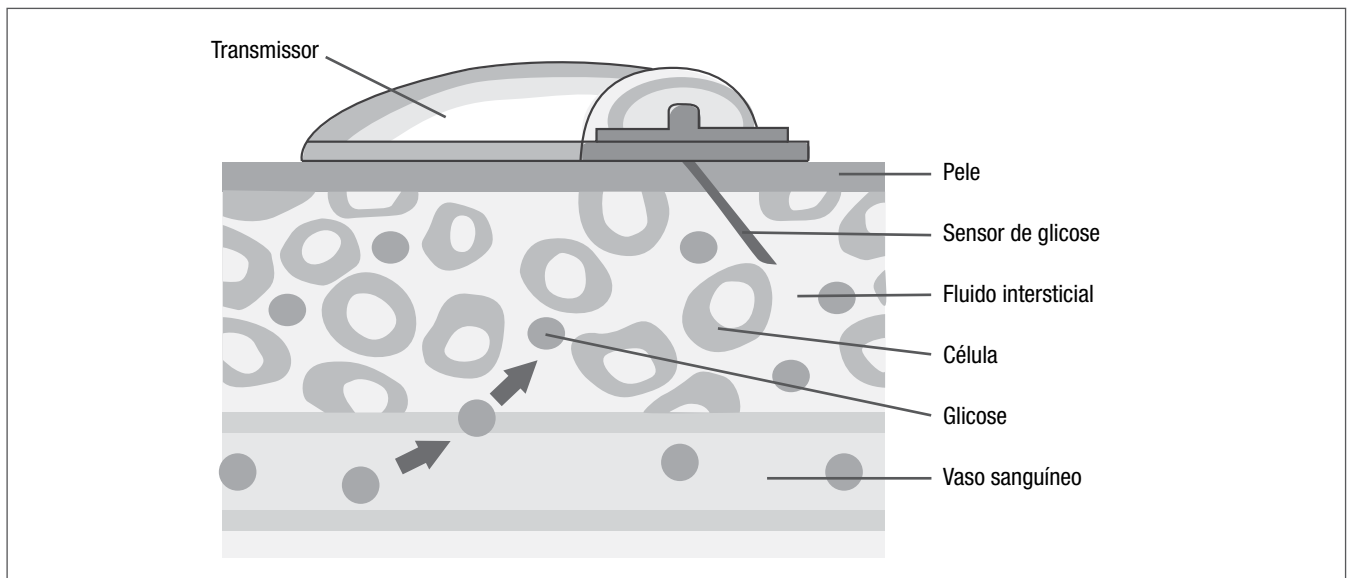


Figura 4. Lag time.

Fonte: Medtronic.

O uso de CGM tem mais vantagens que a automonitorização de glicemia tradicional (A), por oferecer medidas de glicemia a cada 5 minutos em tempo real, informações sobre tendência de glicemias altas ou baixas (padrão das setas: para cima, estável ou para baixo), uma visão geral da glicemia na madrugada, além de contar com alarmes. Vários estudos têm demonstrado os benefícios da monitorização contínua na diminuição da HbA1c e da hipoglicemia em adultos.¹⁷ Mais recentemente, estudos randomizados também observaram que o uso de CGM é seguro e eficaz na população pediátrica.¹⁸ Apesar dos seus benefícios, a grande dificuldade, em crian-

ças, é a adesão ao sensor, especialmente aqueles de bomba de insulina,¹⁹ embora o uso constante do sensor seja preditor importante de redução da HbA1c, como mencionado.²⁰

Em estudos iniciais, os resultados glicêmicos obtidos no sensor não podiam ser usados na tomada de decisão para aplicação de insulina, servindo apenas de guia para a monitorização. Nos últimos anos, tem-se observado que menos de 30% dos pacientes em uso de CGM confirmam, com a glicemia capilar, as glicemias indicadas no sensor para tomada de decisão quanto à administração de insulina *bolus*.²¹ Desde 2016, a agência Food and Drug

Administration (FDA) já autoriza, nas decisões de terapêutica, o uso das glicemias intersticiais obtidas pelo Dexcom G5[®] em substituição às glicemias capilares. Mais recentemente, o estudo REPLACE-BG confirmou que CGM pode substituir de maneira segura e eficaz glicemias capilares de rotina em adultos com DM1 e bom controle metabólico, sem risco de hipoglicemia grave.²²

Monitorização de cetonas na urina e no sangue

Na vigência de doença intercorrente, os pacientes devem ser alertados a monitorar as cetonas na urina e/ou no sangue. Infelizmente, isso não tem sido rotina no Brasil, seja pela

dificuldade de conseguir fitas para cetonas na rede pública, seja pela falta de sistematização do seu uso. No entanto, o consenso sobre monitorização da ISPAD recomenda, principalmente para crianças e adolescentes usuários de bomba de insulina, a monitorização das cetonas, em especial com fitas para aferição capilar. Essa medida deve ser realizada toda vez que o paciente estiver doente e com hiperglicemias mantidas (≥ 250 mg/dL).

A medida de β -hidroxibutirato (β -OHB) no sangue tem sido mais efetiva que a medida de cetonas na urina para prevenir internações por cetoacidose.²³ Considera-se que haja correlação entre β -OHB e cetonas urinárias (Tabela 4), e a interpretação clínica dos valores depende dos níveis encontrados e do quadro clínico (Tabela 5).

Tabela 4. Correspondência entre β -OHB e cetonas urinárias.²⁴

β -OHB (mmol/L)	Cetonas urinárias
0,1 a 0,9	+
0,2 a 1,8	++
1,4 a 5,2	+++

β -OHB: β -hidroxibutirato.

Tabela 5. Interpretação dos resultados da aferição de cetonas no sangue e conduta recomendada.²⁴

β -OHB (mmol/L)	Conduta
< 0,6	Nenhuma ação
0,6 a 1,5	Pouca alteração; indicam-se líquidos com carboidratos em caso de glicemia < 180 mg/dL
1,5 a 3	Risco de cetoacidose; recomendam-se fluidos orais e insulina ultrarrápida subcutânea
> 3	Geralmente ocorre cetoacidose diabética; é preciso contato médico urgentemente

β -OHB: β -hidroxibutirato.

Metas glicêmicas para gestantes com diabetes mellitus

Diabetes mellitus pré-gestacional

Toda mulher com DM pré-gestacional, tanto tipo 1 como tipo 2, deve ser alertada da importância de um controle glicêmico estreito antes da concepção. Recomenda-se HbA1c < 6,5% antes da concepção, visando a menor risco de anomalias congênitas.^{25,26}

Após a concepção, aconselha-se monitorização das glicemias capilares pré e pós-prandiais em todas as refeições (em média, sete ao dia). Na gestação, a monitorização 1 hora pós-prandial é rotineiramente a mais usada. O teste pré-prandial é recomendado para ajustes na insulina rápida ou ultrarrápida, enquanto o pós-prandial está relacionado com melhor controle glicêmico e menor risco de pré-eclâmpsia.²⁷⁻²⁹ Esse controle é feito tanto para pacientes em uso de múltiplas doses de insulina quanto para pacientes em uso de sistema de infusão contínua de insulina.

A HbA1c deve ser medida pelo menos uma vez a cada trimestre. Em estudos observacionais no primeiro trimestre de gestação, HbA1c < 6,5% foi associada a menores taxas de desfechos adversos fetais.^{25,30-32} No segundo e terceiro trimestres, HbA1c < 6% foi relacionada com menor risco de bebês grandes para a idade gestacional. Apesar de ser útil, a determinação da HbA1c deve servir como parâmetro de controle glicêmico complementar à automonitorização capilar. Controle glicêmico rotineiro e acompanhamento frequente com profissionais de saúde são fatores importantes para que os níveis adequados de HbA1c sejam atingidos sem o aumento do número de eventos de hipoglicemia.

Diabetes mellitus gestacional

Para mulheres que desenvolveram DM na gestação, recomenda-se a monitorização da glicemia capilar quatro vezes ao dia: em jejum e após as três principais refeições (desjejum, almoço e jantar). As metas de glicemia capilar na gestação estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Metas de glicemia capilar para DM na gestação, segundo sociedades científicas.

Sociedade	Em jejum (mg/dL)	1 hora pós-prandial (mg/dL)	2 horas pós-prandial (mg/dL)
ACOG	< 90	< 140	< 120
ADA	< 95	< 140	< 120
CDA	< 95	< 140	< 120
IDF	90 a 99	< 140	120 a 127
NICE	< 95	< 140	< 115

ACOG: Congresso Americano de Obstetras e Ginecologistas (American Congress of Obstetricians and Gynecologists); ADA: Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association); CDA: Associação Canadense de Diabetes (Canadian Diabetes Association); IDF: Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation); NICE: Instituto Nacional de Excelência Clínica e de Saúde (National Institute for Health and Care Excellence).

Referências bibliográficas

- Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014: assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):102-14.
- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-54.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O et al. 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.
- 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Lachin MJ, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):381-9.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA 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(1):187-92.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S1-135.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2017 executive summary. *Endocr Pract*. 2017;23(2):207-38.
- International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23(6):579-93.
- American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(Suppl 1):S18.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25(2):275-8.
- Schwandt A, Best F, Biester T, Grunerbel A, Kopp F, Krakow D et al. Both the frequency of HbA1c testing and the frequency of SMBG predict metabolic control: a multicenter analysis of 15 199 adult type 1 diabetes patients from Germany and Austria. *Diabetes Metabol Res Rev*. 2017. Epub ahead of print.
- Schneider S, Iannotti RJ, Nansel TR, Haynie DL, Simons-Morton B, Sobel DO et al. Identification of distinct self-management styles of adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1107-12.
- Fonseca VA, Grumberger G, Anhalt H, Kruger DF, Peters A, Hirsh I et al. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract*. 2016;22(8):1008-21.
- Dovc K, Bratina N, Battelino T. A new horizon for glucose monitoring. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):149-56.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1947-53.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW,

- Buckingham B, Chase HP et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1464-76.
21. Pettus J, Price DA, Edelman SV. How patients with type 1 diabetes translate continuous glucose monitoring data into diabetes management decisions. *Endocr Pract*. 2015;21(6):613-20.
 22. Aleppo G, Ruedy KJ, Ridlesworth TD, Kruger D, Peters A, Hirsh I et al. REPLACE-BG: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in well-controlled adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(4):538-45.
 23. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood-3-hydroxybutyrate (3-OHD) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2006;23(3):278-84.
 24. Taboulet P, Deconinck N, Thurel A, Haas L, Manamani J, Porcher R, et al. Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes Metab*. 2007 Apr;33(2):135-9.
 25. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1920-5.
 26. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG et al. Periconceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1046-8.
 27. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, Ennis C, McCance DR. 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.
 28. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1237-41.
 29. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development: Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(1 Pt 1):103-11.
 30. Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2612-6.
 31. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000;43(1):79-82.
 32. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DW, Walker JD et al. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):34-42.

Análise dos marcadores de resistência à insulina na clínica diária

Conceito de resistência à insulina

O conceito de resistência à (ação da) insulina surgiu no final da década de 1930, quando pesquisadores administraram extrato de pâncreas purificado a indivíduos com hiperglicemia e observaram surpreendentes resultados quanto à variabilidade de resposta glicêmica entre eles. Grandes doses de insulina eram necessárias para o controle do diabetes leve não cetótico, especialmente em indivíduos mais velhos. De outro modo, pequenas doses de insulina eram adequadas para indivíduos jovens com formas mais intensas da doença e propensos à cetose.¹

Ainda naquela década, Himsworth e Kerr introduziram o primeiro procedimento-padrão para o estudo da resistência à insulina *in vivo*, tendo realizado no mesmo indivíduo dois testes de tolerância oral à glicose, com e sem concomitante injeção de insulina endovenosa. A resistência à insulina era expressa pela razão entre as áreas sobre as respectivas curvas glicêmicas dos dois testes. Com a utilização dessa técnica, eles observaram que os indivíduos jovens e magros, propensos à cetose, eram mais sensíveis à insulina do que os indivíduos mais velhos e obesos não propensos à cetose.² Embora muito contundentes, essas evidências não levavam em consideração a insulina plasmática, até então indisponível.

Em 1960, o desenvolvimento da técnica de radioimunoensaio, por Yalow e Berson, possibilitou a mensuração de hormônios, sendo o primeiro deles a insulina.³ A partir dessa técnica, vários métodos de estimativa dos efeitos fisiológicos da insulina foram desenvolvidos. Em 1970, resistência à insulina foi definida como um estado no qual quantidades maiores de insulina do que o normal são necessárias para provocar uma resposta quantitativamente normal.⁴ Em 1998, a Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) reforçou que esse conceito era aplicado tanto para a insulina exógena quanto para a insulina endógena.⁵

Espectro clínico de variação

A insulina exerce um papel importante no metabolismo dos lipídios e dos aminoácidos em diferentes órgãos, tecidos e células. O conceito de resistência à insulina na prática clínica é, contudo, mais utilizado para referir-se aos efeitos estimulantes da insulina sobre a captação de glicose

periférica, principalmente pelo músculo esquelético e pelo tecido adiposo, e aos efeitos inibidores da insulina sobre a produção hepática de glicose. A regulação desses processos metabólicos torna a insulina responsável pela manutenção da glicemia em uma estreita faixa de variação nos estados alimentado e em jejum.⁶

Atualmente, sabe-se que o grau de resistência à insulina distribui-se, em um amplo espectro clínico, em condições fisiológicas e patológicas (Figura 1). Nesse contexto, o conhecimento dessas situações é essencial para a adequada interpretação e utilização dos testes e marcadores clínicos de resistência à insulina.

Durante o curso normal do desenvolvimento humano, a puberdade é um período de resistência à insulina transitório e fisiológico, parcialmente explicado pelo aumento dos hormônios esteroides sexuais e do hormônio de crescimento, responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias, pelo aumento acentuado da estatura e pela mudança da composição corporal.⁷ No período pós-púbere, os adolescentes retornam aos níveis de sensibilidade à insulina observados nas fases pré-puberal e adulta.⁸ A gestação é outro momento de mudança fisiológica dos níveis de sensibilidade à insulina, que aumenta no primeiro trimestre, resultando em menores níveis glicêmicos. A situação inverte-se rapidamente à medida que a resistência à insulina aumenta durante o segundo trimestre e o início do terceiro trimestre, a fim de fornecer quantidade suficiente de nutrientes para o feto em crescimento.⁹ Com o envelhecimento, o acúmulo de gordura visceral associado à diminuição da atividade física, à presença de sarcopenia e à redução da função mitocondrial favorece o aumento da resistência à insulina.^{10,11} Há, ainda, situações fisiológicas nas quais a resistência à insulina se manifesta de forma distinta entre diferentes grupos étnicos/raciais.^{12,13} Dessa maneira, valores de referência ou normalidade para os marcadores de resistência à insulina são desejáveis para cada raça ou etnia.

Em situações patológicas, a resistência à insulina é reconhecida como componente de diversas doenças e alterações metabólicas, como síndromes de resistência à insulina severas de etiologia autoimune,¹⁴ síndrome dos ovários policísticos,¹⁵ quadros de estresse fisiológico¹⁶ e infecção,¹⁷ uso de glicocorticoides¹⁸ e inibidores de protease,¹⁹ além dos quadros de obesidade, principalmente com acúmulo de gordura visceral, hipertensão arterial, hiperlipidemias e o próprio diabetes tipo 2.²⁰

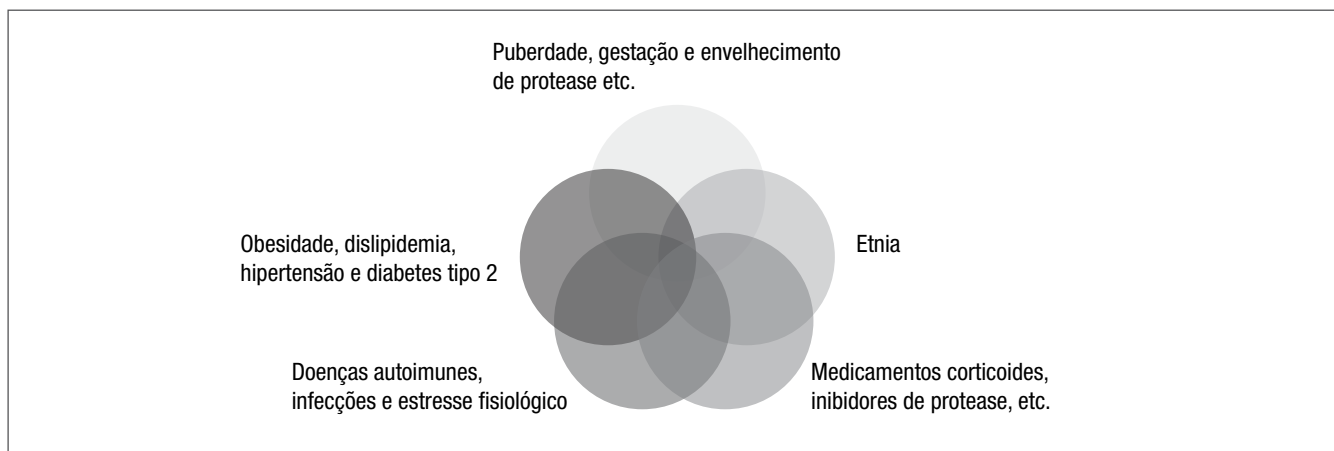


Figura 1. Situações fisiológicas e patológicas e fatores que contribuem para o amplo espectro clínico da resistência à insulina em humanos.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Avaliação da resistência à insulina

Desde os primeiros ensaios, no final da década de 1930, e, principalmente, após a determinação laboratorial da insulina, na década de 1960, diversos métodos foram desenvolvidos para avaliar a resistência à insulina *in vivo*, os quais podem ser separados em três categorias, conforme a Figura 2.²¹

Teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico

A técnica de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, desenvolvida por Andres *et al.*²² e posteriormente aprimorada por DeFronzo *et al.*, em 1979,²³ é universalmente conside-

rada o padrão-ouro para avaliar a ação da insulina *in vivo*. O objetivo da técnica é elevar abruptamente a concentração de insulina plasmática até o nível experimental desejado (hiperinsulinemia) e, ao mesmo tempo, manter a concentração de glicose plasmática constante e em níveis basais (euglicêmicos). A hiperinsulinemia é mantida por meio da infusão intravenosa contínua de doses supra-fisiológicas de insulina. Já a euglicemia é mantida por meio da infusão intravenosa contínua de soro glicosado. Dessa forma, ambos os níveis de insulina e glicose são “clampeados” ou fixados durante o procedimento, ocorrendo uma retroalimentação negativa com a secreção de insulina pelo pâncreas e de glicose pelo fígado. O indivíduo migra de uma condição de jejum, na qual o sistema nervoso utiliza ~ 50% da glicose circulante e a musculatura esquelética utiliza ~ 15%, para outra em que a musculatura passa a ser o maior consumidor de glicose, utilizando ~ 85%.

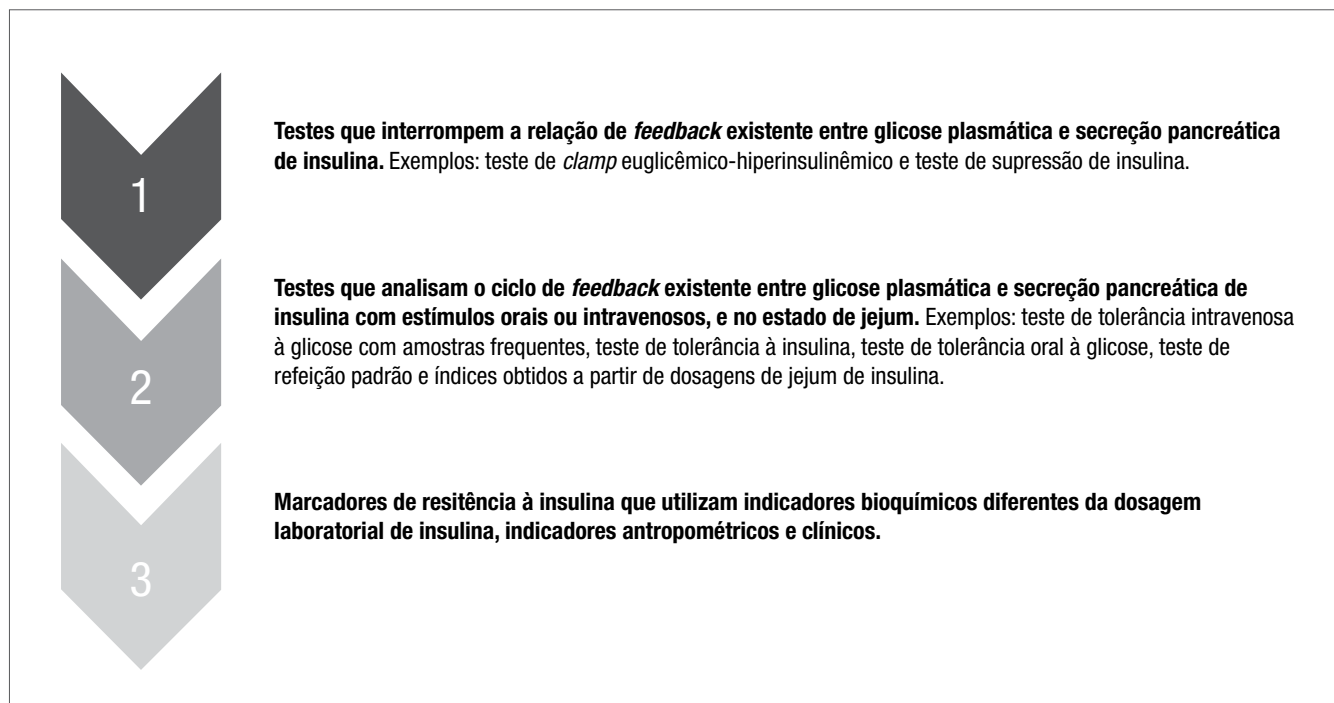


Figura 2. Categorias de testes e marcadores disponíveis para avaliação da resistência à insulina em humanos.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Em geral, a última hora do teste corresponde ao período em que ocorre o estado de equilíbrio entre infusão de glicose e captação muscular de glicose, também chamado de *steady state*. Nesse período, a taxa de infusão de glicose necessária para manter a glicemia constante proporciona uma medida direta da ação da insulina na captação tecidual de glicose de corpo total, sendo esse o momento dedicado à obtenção dos cálculos da sensibilidade à insulina. A utilização de glicose marcada caracteriza um refinamento da técnica e permite a avaliação da sensibilidade à insulina hepática e periférica separadamente.^{21,24}

Apesar das vantagens, a execução do teste de *clamp* requer equipamentos específicos, dois acessos vasculares para múltiplas coletas de sangue ao longo de 3 a 4 horas, além de uma equipe altamente treinada para garantir a qualidade do teste e a segurança do avaliado. Tais demandas e o elevado custo inviabilizam a utilização da técnica na prática clínica diária, sendo restrita a pesquisas conduzidas em centros especializados.

Diante das limitações dessa técnica, diversos outros testes, índices e marcadores de resistência à insulina foram desenvolvidos e validados, visando à facilidade de aplicação na prática clínica. Na sequência, apresentam-se os principais.

Teste oral de tolerância à glicose

O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) é simples e amplamente utilizado na prática clínica para o diagnóstico de diabetes. Para a avaliação da resistência à insulina, utiliza-se um protocolo com número maior de coletas de sangue. Após 8 a 12 horas de jejum, são coletadas amostras de sangue antes e depois da ingestão oral, em 5 minutos, de uma solução contendo

75 g de glicose diluída em 300 mL de água. O protocolo mais tradicional inclui coletas de sangue nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos, para determinação das concentrações de glicose e insulina. Por ser um teste oral, as taxas de esvaziamento gástrico, de absorção e utilização de glicose no trato gastrointestinal e de captação e produção hepáticas de glicose resultam em alta variabilidade, tornando-se impossível estimar com precisão a captação de glicose induzida pela insulina.²⁵

Ainda, a tolerância à glicose reflete a eficiência com que o organismo metaboliza a glicose após uma carga oral. Apesar de o TOTG imitar a dinâmica da glicose e da insulina em condições mais fisiológicas que as do teste de *clamp*, é importante reconhecer que tolerância à glicose e resistência à insulina não são conceitos equivalentes. Além dos efeitos da insulina na captação periférica de glicose, a secreção de insulina, o efeito incretina e outros fatores contribuem de maneira importante para a tolerância à glicose. Dessa forma, o TOTG fornece informações úteis sobre tolerância à glicose, e não sobre resistência à insulina *per se*.²⁵ Diante dessa limitação, foram desenvolvidos índices derivados de modelos matemáticos que poderiam refletir melhor a resistência à insulina. Para tal, são utilizadas fórmulas simples programáveis em uma planilha. Há pelo menos três fórmulas que foram validadas, em relação ao teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, em um número relativamente alto de indivíduos,²⁶⁻²⁸ estando apresentadas no Quadro 1. Não há pontos de corte específicos para cada um dos métodos. Embora possam ser usados na prática clínica, são mais empregados na pesquisa e têm seus valores finais interpretados em sua forma contínua ou em comparação de tercís, quartis, entre outras possibilidades.

Quadro 1. Índices empíricos para avaliação da sensibilidade à insulina por meio das dosagens bioquímicas obtidas no TOTG.

Índices (referências)	Fórmulas
Matsuda e DeFronzo ²⁶	$ISI = \frac{10000}{\sqrt{\text{glicemia basal} * \text{insulinemia basal} * \text{glicemia média} * \text{insulinemia média}}}$ <p>ISI significa <i>insulin sensitivity index</i> ou índice de sensibilidade à insulina, em que glicemia e insulinemia basais são as dosagens pré-glicose oral, enquanto glicemia e insulinemia médias são obtidas durante o TOTG (protocolo: 0, 30, 60, 90 e 120 minutos).</p>
Stumvoll <i>et al.</i> ²⁷	$MCR = 18,8 - 0,27 * IMC - 0,0052 * \text{insulinemia}_{120} - 0,27 * \text{glicemia}_{90}$ <p>MCR significa <i>metabolic clearance rate</i> ou taxa de depuração metabólica, a qual reflete a sensibilidade à insulina, em que IMC é medido em kg/m², <i>insulinemia</i>₁₂₀ é a dosagem de insulina no tempo de 120 minutos (pmol/L) e <i>glicemia</i>₉₀ é a glicemia no tempo de 90 minutos (mmol/L). A unidade do MCR é mL min⁻¹ kg⁻¹.</p>
Mari <i>et al.</i> ²⁸	$OGIS = f(\text{glicemia basal}, \text{glicemia}_{90}, \text{glicemia}_{120}, \text{insulinemia basal}, \text{insulinemia}_{90}, D)$ <p>OGIS significa <i>oral glucose insulin sensitivity</i> ou sensibilidade à insulina com glicose oral, em que são usadas as dosagens de glicose e de insulina nos tempos indicados, enquanto D representa a dose de glicose oral utilizada em g/m² de superfície de área corporal. A unidade do OGIS é mL min⁻¹ m⁻². A função <i>f</i> é mais complexa do que a fórmula exemplificada e pode ser facilmente programada em uma planilha eletrônica ou no aplicativo disponível em: http://webmet.pd.cnr.it/ogis/ (acesso em 15 jul 2017).</p>

TOTG: teste oral de tolerância à glicose; IMC: índice de massa corporal.

Índice HOMA IR

O modelo matemático de avaliação da homeostase para resistência à insulina (*homeostasis model assessment of insulin*

resistance, HOMA IR) foi iniciado por Turner *et al.*,²⁹ em 1979, e publicado em sua forma expandida por Matthews *et al.*,³⁰ em 1985. O índice HOMA IR baseia-se na relação de retroalimentação que existe entre produção hepática de glicose e produção

de insulina pelas células β para manutenção da homeostase glicêmica no estado de jejum. O fígado é responsável por produzir cerca de 90% da glicose no estado de jejum, sendo 2/3 utilizados por tecidos não dependentes da insulina, principalmente o sistema nervoso central. Tecidos dependentes da insulina, musculatura esquelética e fígado utilizam o 1/3 restante, enquanto a insulina regula a produção hepática de glicose e a

captação de glicose para prevenir hiper ou hipoglicemia. Níveis elevados de glicose ou insulina sugerem resistência à insulina. Nesse contexto, o índice HOMA IR expressa a resistência à insulina hepática e pressupõe que ela e a resistência à insulina periférica são equivalentes. Seu cálculo requer a mensuração da glicemia e da insulinemia obtidas em uma mesma amostra de sangue, após jejum de 8 a 12 horas, a partir das fórmulas:

$$\text{HOMA IR} = \frac{[\text{glicemia em mmol/L}] \times (\text{insulinemia em } \mu\text{U/mL})}{22,5}$$

ou

$$\text{HOMA IR} = \frac{[\text{glicemia em mg/dL}] \times (\text{insulinemia em } \mu\text{U/mL})}{405}$$

em que o denominador de 22,5 é um fator de normalização, pois o produto de uma glicemia de jejum normal de 4,5 mmol/L por uma insulinemia de jejum normal de 5 $\mu\text{U/mL}$, obtido de um indivíduo “ideal e normal”, resulta em HOMA = 1.³⁰

O *software HOMA2 Calculator* contém uma atualização do modelo matemático original³¹ e encontra-se disponível para *download* em diversas plataformas: <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/> (acesso em 15 jul 2017). A atualização do HOMA IR incluiu variações na resistência à insulina hepática e periférica; possibilidade de utilização do cálculo em indivíduos hiperglicêmicos, com níveis de glicemia acima

de 180 mg/dL; e contribuição dos níveis de pró-insulina circulantes. O modelo foi recalibrado para fazer os cálculos com dosagens de insulina, insulina específica e peptídeo C para os ensaios laboratoriais atuais. Ainda, o novo modelo passou a calcular a sensibilidade à insulina expressa em porcentagem, sendo 100% o valor de normalidade. Para resistência à insulina, o valor de normalidade continuou a ser de 1, tendo como referência jovens adultos saudáveis.³¹ A Figura 3 ilustra o cálculo da sensibilidade à insulina e da resistência à insulina para o mesmo indivíduo, utilizando-se o ensaio convencional para insulina e o ensaio laboratorial para insulina específica.

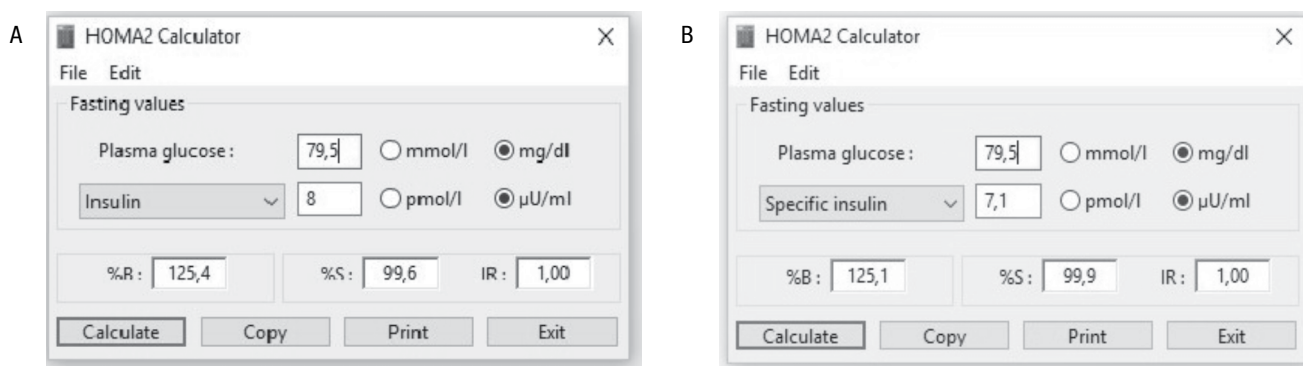


Figura 3. Exemplo de uso do *software HOMA2 Calculator* para avaliação da resistência à insulina em condições de jejum por meio do ensaio convencional de insulina (A) e do ensaio laboratorial para insulina específica (B).

Fonte: telas do *software HOMA2 Calculator*.

Considerando que a resistência à insulina manifesta-se de forma distinta entre diferentes grupos étnicos¹² e que a população brasileira é uma das mais miscigenadas do mundo, pois resulta de cruzamentos étnicos entre colonizadores europeus, escravos africanos e ameríndios autóctones,³² a utilização de pontos de corte validados para essa população deve ser preferencial. No Brasil, três estudos utilizando a técnica de *clamp* identificaram pontos de corte para o índice HOMA IR em diferentes faixas etárias.³³⁻³⁵ Para o índice HOMA2 IR, foi encontrado o valor > 1,80 para identificação de resistência à insulina em adultos e idosos.³⁴ Outro estudo brasileiro determinou, para o índice HOMA IR, pontos de corte para identificação de síndrome metabólica em adolescentes.³⁶ Os pontos de corte para o HOMA IR estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Pontos de corte para os índices HOMA IR e HOMA2 IR obtidos na população brasileira.

Referências	População	Valor de corte para HOMA IR
Geloneze <i>et al.</i> ^{33,34}	Adultos e idosos	> 2,71
	Adolescentes	
Silva <i>et al.</i> ³⁵	Púberes	> 4,07
	Pós-púberes	> 2,91
	Adolescentes	
Rocco <i>et al.</i> ³⁶	Sexo feminino	> 1,65
	Sexo masculino	> 1,95

HOMA IR: modelo matemático de avaliação da homeostase para resistência à insulina.

QUICKI

O índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina (*quantitative insulin sensitivity check index*, QUICKI) pode ser obtido no estado de jejum. Possui a mesma base conceitual do índice HOMA IR, mas o QUICKI tem interpretação inversa, pois avalia a sensibilidade à insulina, e não a resistência à insulina, visto que insulina e glicemia encontram-se no denominador da fórmula.³⁷ Seu cálculo pode ser realizado da seguinte maneira:

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log \text{Glicemia basal} + \log \text{Insulinemia basal})$$

em que glicemia basal é expressa em mg/dL e insulinemia basal é expressa em microunidades por mL. A transformação logarítmica das variáveis glicemia e insulina tem como objetivo normalizar a sua distribuição para acomodar a alta variabilidade observada em indivíduos com hiperglicemia e hiperinsulinemia, além de hipoinsulinemia para aqueles com falência acentuada das células β . Essa correção favorece a correlação linear obtida com a sensibilidade à insulina avaliada pelo teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico. A mesma correção, contudo, pode ser feita para o índice HOMA IR. Não há ponto de corte específico para o índice QUICKI, e a necessidade de transformação logarítmica pode dificultar sua aplicação. No estudo original, os autores encontraram as seguintes médias e desvios-padrão para o índice: não obesos: $0,382 \pm 0,007$; obesos: $0,331 \pm 0,010$; diabéticos: $0,304 \pm 0,007$.³⁷

Índice TyG

O índice TyG foi proposto em 2008 como um marcador de resistência à insulina ainda mais acessível à prática clínica que o HOMA IR.³⁸ Ele se baseia no produto entre glicemia e trigliceridemia de jejum, obtidas na mesma amostra de sangue, calculado pela fórmula:

$$\text{Ln} [\text{Triglicérides de jejum (mg/dL)} \times \text{Glicemia de jejum (mg/dL)} / 2]$$

sendo Ln o logaritmo neperiano.

A base fisiopatológica que fundamenta o uso do índice TyG para a identificação da resistência à insulina inclui o comprometimento na oxidação e a utilização de ácidos graxos. O aumento do fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado resulta em anormalidades do metabolismo da gordura, aumentando o conteúdo de triglicérides (TG) hepáticos, que são fortes determinantes da resistência à insulina hepática, com conseqüente aumento da produção de colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-c) e de TG circulantes.³⁸ O índice TyG passou por validação em relação à técnica de *clamp* na população mexicana³⁹ e, posteriormente, na população brasileira,⁴⁰ tendo sido propostos pontos de corte para a população adulta mexicana (4,55 para mulheres e 4,68 para homens).⁴¹

Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica

O fenótipo cintura hipertrigliceridêmica baseia-se na presença concomitante de circunferência da cintura (CC) e TG aumentados. Nos anos 2000, demonstrou-se que a combinação desses dois componentes da síndrome metabólica era capaz de prever risco cardiovascular em homens, visto que a CC correlacionava-se positivamente com os níveis de apolipoproteína B e insulina e, ainda, que os TG plasmáticos correlacionavam-se positivamente com a concentração de partículas pequenas e densas de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c). Cerca de 80% dos indivíduos com o fenótipo (CC ≥ 90 cm e TG ≥ 177 mg/dL) apresentavam, simultaneamente, essa tríade aterogênica.⁴² Posteriormente, o mesmo achado foi confirmado em mulheres, considerando CC ≥ 85 cm e TG ≥ 133 mg/dL.⁴³

Em 2006, um estudo demonstrou que o fenótipo era um bom marcador para identificar risco de síndrome metabólica em adolescentes iranianos,⁴⁴ o que foi posteriormente confirmado em outras publicações brasileiras.⁴⁵⁻⁴⁷ Em homens suíços adultos com amplo espectro de adiposidade corporal, Carlsson *et al.*⁴⁸ definiram o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica como a presença de CC ≥ 90 cm e TG ≥ 177 mg/dL. Os autores do estudo identificaram associação altamente significativa entre o fenótipo e a sensibilidade à insulina avaliada pela técnica de *clamp*. Após seguimento de longo prazo, mostrou-se que os indivíduos com o fenótipo tiveram risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes.⁴⁸ No Brasil, um estudo demonstrou que adolescentes com o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica apresentavam mais resistência à insulina, de acordo com o teste de *clamp*,⁴⁶ e definiu pontos de corte específicos por gênero e estágio puberal (meninas púberes: CC $> 84,0$ cm e TG $> 87,0$ mg/dL; meninas pós-púberes: CC $> 88,5$ cm e TG $> 78,0$ mg/dL; meninos púberes: CC $> 94,0$ cm e TG $> 79,0$ mg/dL; meninos pós-púberes: CC $> 99,0$ cm e TG $> 86,0$ mg/dL). Pontos de corte específicos para a população adulta brasileira ainda não foram determinados.

Marcadores de adiposidade central

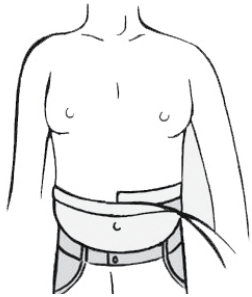
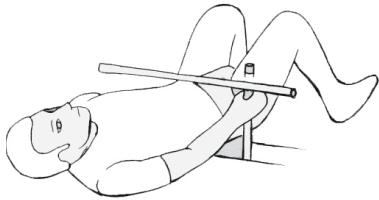
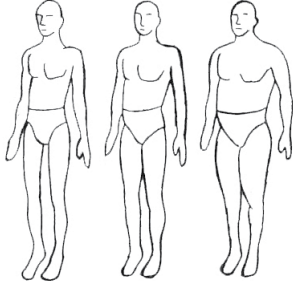
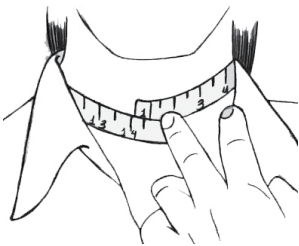
A quantidade de tecido adiposo visceral acumulada na região abdominal apresenta relação direta com o grau de resistência à insulina.⁴⁹ Na prática clínica, uma alternativa bastante acessível e pouco invasiva é a predição de resistência à insulina por meio de algumas medidas antropométricas (Quadro 2). A CC e o diâmetro abdominal sagital, ou “altura abdominal”, estão entre os melhores indicadores antropométricos de gordura visceral e resistência à insulina.⁴⁹⁻⁵³ Outra alternativa é a relação cintura-altura, que se baseia no pressuposto de que a medida de CC possui relação de proporcionalidade com a medida da altura corporal de cada indivíduo.⁵⁴ Em indivíduos saudáveis, espera-se menor CC para alturas menores, bem como maior CC para alturas mais elevadas. A proposta inicial da relação cintura-altura foi a presença de um ponto de corte universal de 0,5 para a identificação de obesidade abdominal e risco cardiovascular em ambos os sexos e em qualquer fai-

xa etária.⁵⁴ Estudos posteriores à publicação inicial, contudo, têm encontrado valores ligeiramente diferentes quando se analisam separadamente gênero e distintas faixas etárias.^{55,56}

A circunferência do pescoço (CP) também se presta para triagem de resistência à insulina e se correlaciona positivamente com excesso de peso,^{57,58} fatores de risco cardiovascular e componentes da síndrome metabólica,⁵⁹

espessura das camadas íntima e média da artéria carótida⁶⁰ e resistência à insulina em si.^{61,62} Sua grande vantagem está na facilidade de obtenção da medida, pois não necessita de posição supina nem de remoção das vestimentas do local de aferição. No Quadro 2 estão ilustrados os indicadores antropométricos de resistência à insulina comentados, com algumas considerações práticas.

Quadro 2. Considerações práticas sobre os principais indicadores antropométricos de resistência à insulina.

Circunferência da cintura	Considerações
 <p>Adaptada de: http://www.webmd.com/diet/waist-measurement</p>	<p>Requer fita métrica inelástica para aferição. Há necessidade de remoção das roupas do local de aferição. Há dificuldade em determinar proeminências ósseas para definição dos locais anatômicos em indivíduos com acúmulo de gordura na região abdominal. Há dificuldade em realizar a aferição em indivíduos obesos com múltiplas cinturas e com abdome em forma de pêndulo.</p>
Diâmetro abdominal sagital	Considerações
 <p>Adaptada de: https://en.wikipedia.org/wiki/Sagittal_abdominal_diameter</p>	<p>Requer maca de superfície firme e equipamento específico para aferição (<i>caliper</i> abdominal portátil). Há necessidade de remoção das roupas do local de aferição. Há dificuldade em determinar proeminências ósseas para definição dos locais anatômicos em indivíduos com acúmulo de gordura na região abdominal.</p>
Relação cintura-altura	Considerações
 <p>Adaptada de: https://www.bmi3d.com/whtr-waisttoheightratio.html</p>	<p>Requer fita métrica inelástica e estadiômetro para aferição. Mesmas considerações feitas para a medida da CC. $RCA = \text{Circunferência da cintura (cm)} / \text{Estatura (cm)}$</p>
Circunferência do pescoço	Considerações
 <p>Adaptada de: http://docseducation.com/blog/does-patient%E2%80%99s-large-neck-circumference-rule-out-oral-sedation</p>	<p>Requer fita métrica inelástica para aferição. Medida não invasiva, pois não requer remoção de roupas, apenas de adereços da região do pescoço, no momento da aferição. Impossibilidade de utilização dessa medida em indivíduos com aumento da CP por disfunção tireoidiana.</p>

CC: circunferência da cintura; RCA: relação cintura-altura; CP: circunferência do pescoço.

Na população brasileira, o maior obstáculo para a utilização dos marcadores antropométricos substitutivos de resistência à insulina está na falta de padronização dos pontos de corte. Futuros estudos nacionais, de seguimento prospectivo, com grandes amostras e em indivíduos saudáveis, poderão avaliar o desfecho “resistência à insulina” e identificar os pontos de corte ideais por sexo e faixa etária. Os estudos transversais disponíveis, envolvendo amostras de variados tamanhos e diferentes pontos de corte, estão apresentados na Tabela 2. Alguns deles investigaram a relação entre as medidas antropométricas com marcadores diretos

de resistência à insulina, como o índice HOMA IR e/ou o teste de *clamp*.^{46,50,61-65} Outros estudos utilizaram marcadores de obesidade,^{55,58} que por si só não são sinônimos de alteração metabólica, visto que há indivíduos obesos com fenótipo metabólico de indivíduos saudáveis, embora não sejam maioria. Outros, ainda, avaliaram a associação dessas medidas antropométricas com o acúmulo de gordura visceral⁵¹ ou com a presença de componentes da síndrome metabólica e de risco cardiovascular.^{36,65,66} Por fim, nota-se uma diversidade de locais anatómicos utilizados para a aferição da mesma medida antropométrica.

Tabela 2. Pontos de corte para marcadores antropométricos de resistência à insulina, para diferentes faixas etárias, obtidos de estudos brasileiros.

Medida antropométrica/local anatómico de aferição	Amostra	Gênero e faixa etária	Valor de corte	Desfecho estudado	Referência
CC					
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	179	Meninas de 10 a 19 anos	> 83,0 cm	Síndrome metabólica	Rocco <i>et al.</i> ³⁶
	140	Meninos de 10 a 19 anos	> 80,5 cm		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	157	Meninas púberes	> 84,0 cm	Índice HOMA IR e teste de <i>clamp</i>	Barreiro-Ribeiro <i>et al.</i> ⁴⁶
	307	Meninas pós-púberes	> 88,5 cm		
	136	Meninos púberes	> 94,0 cm		
	221	Meninos pós-púberes	> 99,0 cm		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	1.206	Mulheres ≥ 20 anos	> 87,0 cm	Risco cardiovascular	Vianna <i>et al.</i> ⁶⁶
	906	Homens ≥ 20 anos	> 95,0 cm		
Nível umbilical	300	Homens de 40 a 59 anos	> 88,8 cm	Índice HOMA IR	de Oliveira <i>et al.</i> ⁶⁴
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	138	Homens de 20 a 59 anos	> 89,3 cm	Índice HOMA IR	Vasques <i>et al.</i> ⁵⁰
Diâmetro abdominal sagital					
Nível umbilical	824	Mulheres de 18 a 65 anos	> 21,0 cm	Índice HOMA IR e teste de <i>clamp</i>	Vasques <i>et al.</i> ⁶³
Ponto médio entre as cristas ilíacas	57	Mulheres de 20 a 83 anos	> 19,3 cm	Gordura visceral	Sampaio <i>et al.</i> ⁵¹
	35	Homens de 20 a 81 anos	> 20,5 cm		
Ao nível da menor cintura entre o tórax e o quadril	138	Homens de 20 a 59 anos	> 20,0 cm	Índice HOMA IR	Vasques <i>et al.</i> ⁵⁰
RCA					
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	4.371	Meninas de 10 a 15 anos	≥ 0,475 cm	Obesidade	de Pádua Cintra <i>et al.</i> ⁵⁵
	3.648	Meninos de 10 a 15 anos	≥ 0,489 cm		
CP					
Abaixo da proeminência laringea, perpendicular ao eixo longo do pescoço e ao nível da cartilagem cricoide	916	Meninas de 10 a 17 anos	> 32,7 cm	Obesidade	Ferretti Rde <i>et al.</i> ⁵⁸
	752	Meninos de 10 a 17 anos	> 38,0 cm		
Ponto médio do pescoço	50	Meninas pré-púberes	> 32,0 cm	Índice HOMA IR	da Silva Cde <i>et al.</i> ⁶¹
	169	Meninas púberes	> 34,1 cm		
	59	Meninos pré-púberes	> 30,3 cm		
	110	Meninos púberes	> 34,8 cm		
Base do pescoço, abaixo da cartilagem cricoide	752	Mulheres de 18 a 60 anos	> 36,1 cm	Índice HOMA IR e teste de <i>clamp</i>	Stabe <i>et al.</i> ⁶²
	301	Homens de 18 a 60 anos	> 39,6 cm		
Logo acima da cartilagem cricoide e perpendicular ao eixo longo do pescoço, com o indivíduo sentado	4.916	Mulheres de 35 a 74 anos	> 34,1 cm	Presença de três fatores de risco cardiovascular, incluindo índice HOMA IR	Baena <i>et al.</i> ⁶⁵
	3.810	Homens de 35 a 74 anos	> 40,0 cm		

CC: circunferência da cintura; RCA: relação cintura-altura; CP: circunferência do pescoço; HOMA IR: modelo matemático de avaliação da homeostase para resistência à insulina. Fonte: Elaborada pelos autores.

Pela dificuldade de obtenção dos valores de normalidade ou dos pontos de corte, uma abordagem muito útil na prática clínica, e aplicável a todos os testes e marcadores aqui discutidos, é a reavaliação do mesmo marcador de resistência à insulina no indivíduo, ao longo do tempo, após intervenções dietéticas, mudanças de estilo de vida e intervenções clínicas e cirúrgicas.

A Quadro 3 compara todos os métodos e marcadores discutidos no presente capítulo, com relação à acurácia dos resultados, aos custos envolvidos e à viabilidade de aplicação na prática clínica. Os testes e os marcadores de resistência à insulina estão posicionados em ordem decrescente em cada coluna.

Quadro 3. Comparação dos métodos de avaliação da resistência à insulina sob diversos aspectos da prática clínica (em ordem decrescente quanto ao aspecto analisado).

Acurácia	Custos	Aplicação clínica diária
<ul style="list-style-type: none"> Clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico TOTG HOMA IR e QUICKI Índice TyG e fenótipo cintura hipertrigliceridêmica CC, diâmetro abdominal sagital, RCA e CP 	<ul style="list-style-type: none"> Clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico TOTG HOMA IR e QUICKI Índice TyG Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica Diâmetro abdominal sagital RCA CC e CP 	<ul style="list-style-type: none"> CC e CP RCA Diâmetro abdominal sagital Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica Índice TyG HOMA IR e QUICKI TOTG

TOTG: teste oral de tolerância à glicose; HOMA IR: modelo matemático de avaliação da homeostase para resistência à insulina; QUICKI: índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina; CC: circunferência da cintura; RCA: relação cintura-altura; CP: circunferência do pescoço.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Considerações finais

A resistência à insulina, embora francamente estudada em sua fisiopatologia, ainda não dispõe de um único método de investigação laboratorial que preencha todos os critérios e seja universalmente recomendado. O método ideal de investigação da resistência à insulina, na prática clínica, deveria preencher os seguintes critérios: 1) valores obtidos com baixo esforço, rapidez e risco mínimo para o paciente; 2) medida suficientemente precisa para comparação da resistência à insulina intra e entre indivíduos; 3) medida independente da glicemia obtida (em hipoglicemia, normoglicemia ou hiper-

glicemia); 4) dados obtidos dentro da faixa fisiológica de ação da insulina; e 5) baixo custo. Nenhum método atualmente preenche, como mencionado, esses critérios; todos têm particularidades, vantagens e limitações.

A escolha do método ou do marcador de resistência à insulina, na clínica diária, depende de condições logísticas e recursos locais, sendo sua utilização na prática clínica motivo, ainda, de debate e um vasto campo a ser explorado. Independentemente do método, reforça-se que a avaliação global do indivíduo, associada ao conhecimento dos aspectos fisiológicos e patológicos que influenciam o perfil de resistência à insulina, deve estar incluída na interpretação dos resultados.

Referências bibliográficas

- Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet*. 1936;227(5864):127-30.
- Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci* 1939;(4):119-52.
- Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*. 1960;39(7):1157-75.
- Berson S, Yalow R. Insulin 'antagonists' and insulin resistance. In: Ellenberg M, Rifkin H, editors. *Diabetes mellitus: theory and practice*. New York: McGraw-Hill; 1970. p. 388-423.
- Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998;21(2):310-14.
- Buchanan TA, Watanabe RM, Xiang AH. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4874-6.
- Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res*. 2006;60(6):759-63.
- Caprio S, Plewe G, Diamond MP, Simonson DC, Boulware SD, Sherwin RS et al. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1989;114(6):963-7.
- Sonagra AD, Biradar SM, K D, Murthy DSJ. Normal pregnancy: a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):CC01-3.
- Lanza IR, Nair KS. Muscle mitochondrial changes with aging and exercise. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):467S-71S.
- Lerman-Garber I, Rosales-Calderón M. Changes in glucose tolerance in elderly. *Rev Invest Clin*. 2010;62(4):312-7.
- Kramer H, Dugas L, Rosas SE. Race and the insulin resistance syndrome. *Semin Nephrol*. 2013;33(5):457-67.
- Hasson BR, Apovian C, Istan N. Racial/ethnic differences in insulin resistance and beta cell function: relationship to racial disparities in type 2 diabetes among African Americans versus Caucasians. *Curr Obes Rep*. 2015;4(2):241-9.
- Church TJ, Haines ST. Treatment approach to patients with severe insulin resistance. *Clin Diabetes*. 2016;34(2):97-104.
- Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a com-

- mon association with insulin resistance. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(3):262-6.
16. Jeschke MG, Boehning D. Endoplasmic reticulum stress and insulin resistance post-trauma: similarities to type 2 diabetes. *J Cell Mol Med*. 2012;16(3):437-44.
 17. Balloni A, Lari F, Giostra F. Evaluation and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Acta Biomed*. 2017;87(3):329-33.
 18. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):75-102.
 19. Flint OP, Noor MA, Hruz PW, Hylemon PB, Yarasheski K, Kotler DP et al. The role of protease inhibitors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy: cellular mechanisms and clinical implications. *Toxicol Pathol*. 2009;37(1):65-77.
 20. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*. 2013;3(1):1-58.
 21. Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17(3):305-22.
 22. Andres R, Swerdloff R, Pozefsky T, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: Skeggs LT, editor. *Automation in analytical chemistry*. New York: Mediad; 1966. p. 486-91.
 23. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-23.
 24. Arslanian SA. Clamp techniques in paediatrics: what have we learned? *Horm Res*. 2016;64(Suppl 3):16-24.
 25. Pacini G, Mari A. Assessment of insulin sensitivity from steady-state and dynamic tests. In: Roden M, editor. *Clinical diabetes research: methods and techniques*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2007. p. 27-41.
 26. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462-70.
 27. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haeften T et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(3):295-301.
 28. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2001;24(3):539-48.
 29. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*. 1979;28(11):1086-96.
 30. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
 31. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
 32. Ruiz-Linares A, Adhikari K, Acuña-Alonzo V, Quinto-Sanchez M, Jaramillo C, Arias W et al. Admixture in Latin America: geographic structure, phenotypic diversity and self-perception of ancestry based on 7,342 individuals. *PLoS Genet*. 2014;10(9):e1004572.
 33. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(2):219-20.
 34. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(2):281-7.
 35. Silva CC, Camilo DF, Zambon MP et al. Cut-off points for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in pubertal and postpubertal adolescents: validation with the hyperglycemic clamp technique. In: XVII Congresso Brasileiro de Obesidade e Síndrome Metabólica; 2017; Recife; Brasil.
 36. Rocco ER, Mory DB, Bergamin CS, Valente F, Miranda VL, Callegare BF et al. Optimal cutoff points for body mass index, waist circumference and HOMA-IR to identify a cluster of cardiometabolic abnormalities in normal glucose-tolerant Brazilian children and adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(8):638-45.
 37. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10.
 38. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299-304.
 39. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3347-51.
 40. Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira Mda S, Souza JR, Yamanaoka A, Pareja JC et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(3):e98-100.
 41. Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jiménez-Flores JR, Simental-Mendia LE, Méndez-Cruz R, Murquía-Romero M et al. Fasting triglycerides and glucose index as a diagnostic test for insulin resistance in young adults. *Arch Med Res*. 2016;47(5):382-7.
 42. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102(2):179-84.
 43. Gazi IF, Millionis HJ, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Kostapanos MS, Doumas M et al. Hypertriglyceridaemic waist phenotype criteria and prevalent metabolic triad in women. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(3):223-30.
 44. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with the hypertriglyceridemic waist phenotype. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(1):36-46.
 45. Conceição-Machado ME, Silva LR, Santana ML, Pinto EJ, Silva Rde C, Moraes LT et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype:

- association with metabolic abnormalities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(1):56-63.
46. Barreiro-Ribeiro F, Vasques AC, da Silva CC, Zambon MP, Rodrigues AM, Camilo DF et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype indicates insulin resistance in adolescents according to the clamp technique in the BRAMS study. *Child Obes*. 2016;12(6):446-54.
 47. Guilherme FR, Molena-Fernandes CA, Hintze LJ, Favero MT, Cuman RK, Rinaldi W. Hypertriglyceridemic waist and metabolic abnormalities in Brazilian schoolchildren. *PLoS One*. 2014;9(11):e111724.
 48. Carlsson AC, Riserus U, Arnlov J. Hypertriglyceridemic waist phenotype is associated with decreased insulin sensitivity and incident diabetes in elderly men. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(2):526-9.
 49. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994;73(7):460-8.
 50. Vasques AC, Rosado LE, Rosado GP, Ribeiro Rde D, Franceschini Sdo C, Geloneze B et al. Predictive ability of anthropometric and body composition indicators in the identification of insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(1):72-9.
 51. Sampaio LR, Simões EJ, Assis AM, Ramos LR. Validity and reliability of the sagittal abdominal diameter as a predictor of visceral abdominal fat. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(6):980-6.
 52. Riserus U, Arnlov J, Brismar K, Zethelius B, Berglund L, Vessby B. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric marker of insulin resistance and hyperproinsulinemia in obese men. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2041-6.
 53. Petersson H, Daryani A, Riserus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:10.
 54. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. 2010;23(2):247-69.
 55. de Pádua Cintra I, Zanetti Passos MA, dos Santos LC, da Costa Machado H, Fisberg M. Waist-to-height ratio percentiles and cutoffs for obesity: a cross-sectional study in Brazilian adolescents. *J Health Popul Nutr*. 2014;32(3):411-9.
 56. Zeng Q, He Y, Dong S, Zhao X, Chen Z, Song Z et al. Optimal cut-off values of BMI, waist circumference and waist:height ratio for defining obesity in Chinese adults. *Br J Nutr*. 2014;112(10):1735-44.
 57. Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res*. 2001;9(8):470-7.
 58. Ferretti Rde L, Cintra Ide P, Passos MA, de Moraes Ferrari GL, Fisberg M. Elevated neck circumference and associated factors in adolescents. *BMC Public Health*. 2015;15:208.
 59. Ben-Noun LL, Laor A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp Clin Cardiol*. 2006;11(1):14-20.
 60. Baena CP, Lotufo PA, Santos IS, Goulart AC, Bittencourt MS, Duncan BB et al. Neck circumference is associated with carotid intima-media thickness but not with coronary artery calcium: results from The ELSA-Brasil. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(3):216-22.
 61. da Silva Cde C, Zambon MP, Vasques AC, Rodrigues AM, Camilo DF, Antonio MA et al. Neck circumference as a new anthropometric indicator for prediction of insulin resistance and components of metabolic syndrome in adolescents: Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(2):221-9.
 62. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):874-81.
 63. Vasques AC, Cassani RS, Forti AC, Vilela BS, Pareja JC, Tambascia MA et al. Sagittal abdominal diameter as a surrogate marker of insulin resistance in an admixed population: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *PLoS One*. 2015;10(5):e0125365.
 64. de Oliveira A, Cocate PG, Hermsdorff HH, Bressan J, de Silva MF, Rodrigues JA et al. Waist circumference measures: cutoff analyses to detect obesity and cardiometabolic risk factors in a Southeast Brazilian middle-aged men population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2014;13:141.
 65. Baena CP, Lotufo PA, Fonseca MG, Santos IS, Goulart AC, Bensenor IM. Neck circumference is independently associated with cardiometabolic risk factors: cross-sectional analysis from ELSA-Brasil. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(3):145-53.
 66. Vianna CA, da Silva Linhares R, Bielemann RM, Machado EC, González-Chica DA, Matijasevich AM et al. Accuracy and adequacy of waist circumference cut-off points currently recommended in Brazilian adults. *Public Health Nutr*. 2014;17(4):861-9.



PARTE 2

Rastreamento e prevenção
do diabetes *mellitus*

Rastreamento do diabetes *mellitus* tipo 2 em pacientes adultos assintomáticos

Definição

O rastreamento consiste em um conjunto de procedimentos cujo objetivo é diagnosticar o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ou a condição de pré-diabetes em indivíduos assintomáticos. Essa atividade tem grande importância para a saúde pública, pois está diretamente ligada à possibilidade de diagnóstico e tratamento precoces, minimizando os riscos de desenvolvimento de complicações, principalmente microvasculares (B).¹

População que deve ser rastreada

Para que o rastreamento tenha boa relação custo-efetividade, é aconselhável que os procedimentos de diagnóstico sejam realizados em uma população de alto risco, selecionada de acordo com os escores de questionários como o *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC) ou o da Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA), ambos já validados.^{2,3}

Se o rastreamento for realizado sem a utilização prévia de questionários, devem ser testados indivíduos acima de 45 anos de idade ou, em qualquer idade, pacientes com sobrepeso/obesidade, hipertensão arterial ou história familiar de DM2. Embora um índice de massa corporal (IMC) > 25 kg/m² esteja associado a risco aumentado de DM2, indivíduos de etnia asiática têm esse risco aumentado já em IMC > 23 kg/m² (B).²

Outros fatores de risco para o desenvolvimento de DM2 que devem ser levados em consideração são: história prévia de diabetes gestacional e uso de medicações como corticoides, diuréticos tiazídicos e antipsicóticos. Além disso, é preciso atentar para a presença de comorbidades frequentemente associadas ao DM2, como periodontite, infecções micóticas, hepatite C e outras infecções virais crônicas.^{2,4}

Testes utilizados

Qualquer um dos testes aplicados no diagnóstico de DM2 pode ser usado no rastreamento (glicemia de jejum, glicemia de 2 horas pós-sobrecarga ou hemoglobina glicada [HbA1c]). A glicemia de 2 horas pós-sobrecarga diagnostica mais casos que o restante, mas é o teste menos utilizado. Quando mais de um teste é feito, com resultados discre-

pantes confirmados, considera-se aquele que diagnostica o DM2 ou o pré-diabetes.²

Intervalo de tempo

O intervalo de tempo recomendado para a repetição do rastreamento não foi determinado por nenhum estudo clínico. Parece razoável recomendar um intervalo de 3 a 4 anos para o reteste daqueles pacientes com baixo risco de desenvolver diabetes e que tiveram resultado prévio indubitavelmente normal, assim como recomendar o reteste anual para os pacientes com pré-diabetes ou com fatores de risco para desenvolvimento de DM2 (C).⁵

Local do rastreamento

As atividades de rastreamento do DM2 devem ser realizadas, de preferência, no ambiente em que a população é habitualmente tratada. No caso de campanhas públicas, é preciso tomar providências para evitar testar pacientes com risco muito baixo ou que já tenham diagnóstico de diabetes, a fim de não onerar a campanha. Além disso, devem ser estipuladas previamente as medidas de encaminhamento e de suporte ao paciente recém-diagnosticado, de modo a evitar que ele fique sem tratamento (D).⁶

A importância das atividades de rastreamento e diagnóstico precoce do DM2 não pode ser minimizada em um país como o Brasil, com cerca de 14 milhões de pacientes, dos quais apenas a metade sabe que tem diabetes.⁶

Prevenção ou retardo do diabetes *mellitus* tipo 2

Este capítulo diz respeito a recomendações para pacientes que, nos exames de rastreamento para DM2, tiveram glicemias de jejum entre 100 e 125 mg/dL, glicemias de 2 horas pós-sobrecarga entre 140 e 200 mg/dL ou, ainda, HbA1c entre 5,7 e 6,5%. Esse conjunto de pacientes apresenta pré-diabetes, condição que não caracteriza uma patologia em si, mas uma condição de alto risco para o desenvolvimento de DM2 (A).²

As medidas de prevenção do DM2 envolvem intervenções farmacológicas e não farmacológicas; as últimas devem ser implementadas sempre e podem ser, eventualmente, associadas a terapias farmacológicas, principalmente nos casos de maior risco ou HbA1c mais elevada (< 6%) (A).²

Medidas não farmacológicas

As medidas não farmacológicas incluem modificações da dieta alimentar e atividade física, constituindo, portanto, mudanças do estilo de vida.

Os dois estudos mais importantes do mundo ocidental, que comprovaram ser o DM2 uma condição que pode ser prevenida por modificações do estilo de vida, são o *Diabetes Prevention Program* (DPP) e o *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS).^{7,8} No estudo DPP, ficou demonstrado que a mudança do estilo de vida reduziu a incidência de DM2 em 58% em 3 anos e em 34% ao longo de 10 anos, enquanto no estudo DPS, a redução foi de 43% ao longo de 7 anos (A).⁷⁻⁹

Estudos realizados na Ásia corroboraram esses achados, como o *China Da Qing Diabetes Prevention Study*, demonstrando uma redução de 43% da evolução de pré-diabetes para DM2 em 20 anos.¹⁰

Dieta prescrita

As mudanças do estilo de vida propostas nos estudos ocidentais foram semelhantes e consistiram em dieta alimentar para perda de, em média, 7% do peso inicial ao longo de 6 meses, ao ritmo de 0,5 a 1,0 kg/mês.

O cálculo da dieta prescrita considerou um déficit entre 500 e 1.000 calorias/dia em relação ao total necessário para manter-se o peso, com retirada preferencial das gorduras saturadas.¹¹

Atividade física prescrita

Em associação com a dieta, tem-se a recomendação de atividade física aeróbica moderada (tipicamente, caminhar rápido) por 150 minutos/semana, distribuída em pelo menos três sessões. Cada sessão de exercício deve durar mais que 10 minutos e não passar de 75 minutos.^{8,12}

A mudança do estilo de vida tem boa relação custo-efetividade, e a maioria dos países desenvolvidos conta com políticas de saúde pública que incentivam e custeiam essas atividades.²

A disseminação dos protocolos, utilizados no estudo DPP, para a comunidade é feita por meio de tecnologia, com o uso de material audiovisual disponível em páginas da internet ou

em aplicativos para dispositivos móveis.²

Intervenções farmacológicas

Vários agentes farmacológicos foram efetivos em diminuir a incidência de DM2 quando administrados a pacientes com pré-diabetes. A maior redução foi obtida com as glitazonas.¹³ No estudo *Actos Now for the Prevention of Diabetes* (ACT NOW), a pioglitazona reduziu em torno de 60% a evolução de pré-diabetes para diabetes, mas esse efeito protetor desapareceu 1 ano após o término do estudo, mostrando que houve retardo no diagnóstico, em virtude do tratamento antecipado, em vez de uma real proteção. É fundamental, por isso, distinguir prevenção e efeito do fármaco sobre a glicemia durante o seu uso.¹⁴

Outros agentes, como acarbose,¹⁵ orlistate¹⁶ e agonistas dos receptores do peptídeo semelhante a glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1),¹⁷ retardam/previnem a evolução de pré-diabetes para diabetes, mas seu uso não é recomendado para essa finalidade por falta de dados sobre duração do efeito, segurança ou relação custo-efetividade (C).²

Uso de metformina para prevenção do diabetes mellitus tipo 2

A exceção é a metformina, também testada no estudo DPP, tendo sido menos efetiva que a mudança do estilo de vida (31% de redução em 3 anos *versus* 58%) na população geral do estudo.^{7,9} É importante frisar que, na população acima de 60 anos, a metformina foi semelhante ao placebo.⁷ Já na população de mulheres com história de diabetes gestacional, a metformina e a mudança do estilo de vida tiveram efeito equivalente, com redução de 50% do risco de evolução para diabetes (A).¹⁸

O uso de metformina no estudo DPP demonstrou boa relação custo-efetividade. Ela é recomendada para pacientes muito obesos (IMC > 35 kg/m²), com passado de diabetes gestacional, com mais hiperglicemia (HbA1c > 6%) ou para aqueles nos quais a HbA1c aumenta mesmo com as mudanças do estilo de vida.^{2,19} Nesses pacientes, deve-se considerar o monitoramento periódico dos níveis séricos de vitamina B12, especialmente se eles apresentarem anemia ou neuropatia periférica.^{2,20}

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Pacientes com exames de rastreamento para DM2 que apresentem glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL, glicemia de 2 horas pós-sobrecarga entre 140 e 200 mg/dL ou, ainda, HbA1c entre 5,7 e 6,5% são considerados em pré-diabetes, o que não caracteriza uma patologia em si, mas uma condição de alto risco para o desenvolvimento de DM2.	A
As medidas de prevenção do DM2 envolvem intervenções farmacológicas e não farmacológicas; as últimas devem ser implementadas sempre e podem ser, eventualmente, associadas a terapias farmacológicas, principalmente nos casos de maior risco ou HbA1c mais elevada (< 6%).	A
A mudança do estilo de vida reduziu a incidência de DM2 em 58% em 3 anos e em 34% ao longo de 10 anos.	A
Na população de mulheres com história de diabetes gestacional, a metformina e a mudança do estilo de vida tiveram efeito equivalente, com redução de 50% do risco de evolução para diabetes.	A

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O rastreamento do DM2 em pacientes adultos assintomáticos consiste em um conjunto de procedimentos cujo objetivo é diagnosticar o DM2 ou a condição de pré-diabetes. Ele está diretamente ligado à possibilidade de diagnóstico e tratamento precoces, minimizando os riscos de desenvolvimento de complicações, principalmente microvasculares.	B
Devem ser rastreados indivíduos acima de 45 anos de idade ou, em qualquer idade, pacientes com sobrepeso/obesidade, hipertensão arterial ou história familiar de DM2. Embora um IMC > 25 kg/m ² esteja associado a risco aumentado de DM2, indivíduos de etnia asiática têm esse risco aumentado já em IMC > 23 kg/m ² .	B
Parece razoável recomendar um intervalo de 3 a 4 anos para o reteste daqueles pacientes com baixo risco de desenvolver diabetes e que tiveram resultado prévio indubitavelmente normal, assim como recomendar o reteste anual para os pacientes com pré-diabetes ou com fatores de risco para desenvolvimento de DM2.	C
Medicamentos como acarbose, orlistate e agonistas dos receptores do GLP-1 retardam/previnem a evolução de pré-diabetes para diabetes, mas seu uso não é recomendado para essa finalidade por falta de dados sobre duração do efeito, segurança ou relação custo-efetividade.	C
Em campanhas públicas, é preciso tomar providências para evitar testar pacientes com risco muito baixo ou que já tenham diagnóstico de diabetes, a fim de não onerar a campanha. Além disso, devem ser estipuladas previamente as medidas de encaminhamento e de suporte ao paciente recém-diagnosticado, de modo a evitar que ele fique sem tratamento.	D

DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada; IMC: índice de massa corporal; GLP-1: peptídeo semelhante a glucagon 1.

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

- Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care*. 2015;38(8):1449-55.
- Armstrong C. ADA updates standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2017;95(1):40-3.
- Janghorbani M, Adineh H, Amini M. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(4):283-92.
- Pandya P, Pant C, Taylor R, Oni O. Impact of sustained virological response to chronic hepatitis C antiviral therapy on new onset diabetes mellitus type 2 after controlling for metabolic syndrome. *J Investig Med*. 2017;65(4):765-71.
- Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH. The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45-74 years of age. *Diabetes Care*. 2005;28(2):307-11.
- de Almeida-Pititto B, Dias ML, de Moraes AC, Ferreira SR, Franco DR, Eliaschewitz FG. Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:17-28.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
- Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673-9.
- Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-86.
- Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9.
- Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2165-71.
- Sigal RJ, Alberga AS, Goldfield GS, Prud'homme D, Hadjiyanakakis S, Gougeon R et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(11):1006-14.
- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-15.
- Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC et al. Diabetes incidence and glucose tolerance after termination of pioglitazone therapy: results from ACT NOW. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2056-62.
- Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. *Endocr Pract*. 2006;12(Suppl 1):25-30.
- Sjöström L. Analysis of the XENDOS study (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects). *Endocr Pract*. 2006;12(Suppl 1):31-3.

17. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DC, Van Gaal L et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-409.
18. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X 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.
19. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E 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.
20. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-61.

Síndrome metabólica em crianças, adolescentes e adultos

Introdução

A prevalência de obesidade tem aumentado entre crianças e adolescentes, e há maior risco de doenças e associação de doenças ligadas à obesidade (A).¹ 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).²

Em adultos, 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.³⁻⁵ 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.⁶⁻⁹

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 relevante que faz parte de várias definições de SM, é apontado como importante indicativo de obesidade visceral, levando ao questionamento de como medir a CA na criança.

Há diferenças entre os estudos no que concerne à medida da CA. Alguns autores definem CA como o ponto médio

entre o rebordo costal e o topo da crista ilíaca (D)¹⁰ (mesmo procedimento utilizado em adultos), enquanto outros não descrevem o modo de medição em seus artigos (D),¹¹ 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).¹² Um estudo com meninas de 6 a 9 anos usou a medida no ponto médio entre a décima costela e a crista ilíaca (D).¹³ 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),¹⁴ e a do NCEP/ATP-III (D),¹⁵ de 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).¹⁶ Uma nova proposta de classificação foi apresentada em 2005 pela Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) (D),¹⁷ 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)¹² tentaram determinar a prevalência de SM entre adolescentes com base na 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> [acesso em 28 jun 2017]).

Dentre os 1.513 indivíduos arrolados no estudo, os autores encontraram 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).¹⁶ 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 pelo 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 (Tabela 1).

Tabela 1. Propostas de classificação de SM em crianças e adolescentes.

	Cook <i>et al.</i> ¹⁰	De Ferranti <i>et al.</i> ¹¹	Weiss <i>et al.</i> ¹⁸
Três ou mais dos seguintes critérios			
Adiposidade: CA ou IMC	CA ≥ p 90%	CA > p 75%	IMC escore Z ≥ 2
Glicemia de jejum ou TOTG (mg/dL)	Glicemia de jejum ≥ 110	Glicemia de jejum ≥ 110	Glicemia no TOTG de 140 a 200
Pressão arterial	≥ p 90%	> p 90%	> p 95%
HDL-c (mg/dL)	≤ 40	< 50 (meninas) e < 45 (meninos)	< p 5%
Triglicérides (mg/dL)	≥ 110	≥ 110	> p 95%

CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corporal; p: percentil; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

Um dos primeiros estudos analisando a SM em crianças foi realizado por Cook *et al.* em 2003 (D).¹⁰ Utilizando dados da *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III, 1988 a 1994), os autores avaliaram 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 ≥ 90% para idade e sexo. O ponto de corte da pressão arterial foi extraído de valores publicados pelo *National High Blood Pressure Education Program* (NBPEP) (D).¹⁹ Além disso, os valores de referência para o perfil lipídico foram retirados do *National Cholesterol Education Report on Lipid Levels in Children* (D).¹⁵

Os resultados mostraram prevalência de 4,2% de SM na amostra analisada. Quando estratificados pelo IMC, 28,7% dos adolescentes obesos (IMC ≥ 95% por percentil para idade e sexo) preencheram critério para SM. Essa prevalência não é surpreendente, ao considerar que em torno de 7% dos adultos entre 20 e 29 anos são afetados pela SM (D).¹⁶ 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 2004,¹¹ mas foram usados critérios diferentes para definição de SM. Nesse 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 de 31,2% quando estratificado para crianças com IMC ≥ 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 por eles utilizados e afirmam que estão relativamente mais próximos daqueles usados em adultos. Exemplificando: o colesterol da lipoproteína de

alta densidade (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 triglicérides 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. No estudo feito por De Ferranti *et al.*, foi considerada uma definição pediátrica com base no modo particular dos critérios adultos determinados pelo NCEP/ATP-III.

Em um estudo que envolveu 429 crianças classificadas como obesas, Weiss *et al.* (D)¹⁸ analisaram indivíduos de 4 a 20 anos e encontraram os valores de 38,7% de SM no grupo definido como obesos moderados (IMC com escore Z de 2 a 2,5) e de 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 ele menos sujeito a variações decorrentes de puberdade ou raça. Além disso, afirmam que o IMC tem forte correlação com adiposidade visceral e que se correlaciona melhor com a pressão arterial e com o perfil lipídico, em comparação com a medida de CA (A).²⁰

Alguns autores sugerem que os valores de corte para lipídios devem ser específicos por etnia, pois crianças afroamericanas apresentam valores de triglicérides mais baixos e mais elevados de HDL-c, apresentando prevalência menor de SM em relação às crianças caucasianas (apesar de apresentarem taxas mais elevadas de obesidade abdominal, disglucemia e hipertensão).²¹

Em 2007, a IDF desenvolveu uma nova definição de SM para crianças (Quadro 1) (D),²² 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 9 anos, de 10 a 16 anos e acima de 16 anos. Crianças menores de 6 anos foram excluídas em razão da falta de dados com relação a essa faixa etária.

Quadro 1. Definição de 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)	≥ p 90	≥ p 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
HDL-c (mg/dL)	–	< 40	Mesmos critérios usados em adultos
Triglicérides (mg/dL)	–	≥ 150	Mesmos critérios usados em adultos

SM: síndrome metabólica; CA: circunferência abdominal; p: percentil; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

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 outros critérios, como pressão arterial, perfil lipídico e glicemia, foram estabelecidos mediante 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 mostrar-se 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.²³ 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 *Identification and*

Prevention of Dietary- and Lifestyle-Induced Health Effects in Children and Infants (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%, triglicérides ≥ percentil 90% ou HDL-c ≥ percentil 10% e modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance*, HOMA IR) ≥ percentil 90% ou glicemia de jejum ≥ percentil 90%.²⁴

Síndrome metabólica em adultos

Diversos grandes estudos epidemiológicos de longo prazo têm demonstrado que a obesidade está intensamente agregada a um risco maior de desfechos por todas as causas, como cardiovasculares, câncer e mortalidade. No estudo NHANES III, a obesidade foi associada a um aumento da prevalência de diabetes tipo 2, doença da vesícula biliar (VB), doença arterial coronariana (DAC), hipertensão arterial, osteoartrose (OA) e dislipidemia entre mais de 16 mil participantes.²⁵ Resultados de outros estudos, entre eles o *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* (SHARE) e o *Swedish Obese Subjects* (SOS), assinalam uma intensa relação com a prevalência de doenças associadas e queixas de saúde.²⁶⁻²⁸

Quadro 2. Critérios da OMS, da IDF e do NCEP para diagnóstico de SM em adultos.

	OMS	IDF*	NCEP‡
Obesidade	RCQ > 0,9 em H e > 0,85 em M e/ ou IMC > 30 kg/m ²	CA > 94 cm em H europeu, > 90 cm em H asiáticos e > 80 cm em M†	CA > 102 cm em H e > 88 cm em M
Glicemia	Diabetes, IGT ou resistência por <i>clamp</i> à insulina	> 100 mg/dL ou diabetes	> 110 mg/dL
Triglicérides	> 150 mg/dL ou tratamento de dislipidemia**	> 150 mg/dL ou tratamento de dislipidemia	> 150 mg/dL ou tratamento de dislipidemia

	OMS	IDF*	NCEP†
HDL-c	< 35 em H e < 39 mg/dL em M ou tratamento de dislipidemia**	< 40 em H e < 50 mg/dL em M ou tratamento de dislipidemia	< 40 em H e < 50 mg/dL em M ou tratamento de dislipidemia
Pressão arterial	PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg ou tratamento de HAS	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou tratamento de HAS	PAS > 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou tratamento de HAS

OMS: Organização Mundial da Saúde; IDF: International Diabetes Federation; NCEP: National Cholesterol Education Program; RCQ: relação cintura-quadril; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; IGT: intolerância à glicose; H: homens; M: mulheres; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistêmica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

* Dois fatores e, obrigatoriamente, o componente assinalado.

** Triglicérides elevados ou HDL baixo constituem apenas um fator pela OMS.

† Componente obrigatório.

‡ Presença de três ou mais dos componentes citados.

Os trabalhos *Nurses' Health Study*, com seguimento de 10 anos de mais de 121 mil mulheres, e *Health Professionals Follow-Up Study*, com mais de 51 mil homens e mulheres, avaliaram o risco de diabetes, cálculos biliares e hipertensão em obesos (IMC ≥ 30 kg/m²), em comparação com aqueles com IMC normal.²⁹⁻³² O risco de diabetes, cálculos biliares e hipertensão arterial foi maior em mulheres, enquanto o risco de diabetes, cálculos biliares, hipertensão, doença cardíaca e acidente vascular cerebral foi maior nos homens.³³ Condições crônicas, como doença renal, OA, câncer, diabetes, apneia do sono, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), hipertensão e, mais importante, doença cardiovascular (DCV), estão diretamente associadas à incapacidade funcional e à

obesidade; além disso, muitas dessas comorbidades também estão diretamente relacionadas com DCV.²⁶⁻³³ Vários desses estudos são ratificados por observações de que a perda de peso induz melhora dessas enfermidades, chegando a confirmar que a perda de peso causada por cirurgia bariátrica diminuiu fatores de risco e mesmo mortalidade.²⁵⁻²⁷

A SM representa um grupo de fatores de risco cardiometabólicos que incluem obesidade abdominal combinada com elevação de pressão arterial, glicemia de jejum e triglicérides, além de redução do nível de HDL-c. O critério mais adotado no Brasil é o da IDF (Quadro 2). A presença de SM está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e mortalidade (Quadro 1).³⁴

Quadro 3. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O aumento global da prevalência de obesidade em crianças e adolescentes resulta em maior risco de desenvolvimento de DM2, hipertensão arterial e dislipidemia.	A
Os critérios para definir a SM em crianças e adolescentes não são específicos para essa faixa etária.	D
Na definição de SM para crianças e adolescentes pela IDF, nos indivíduos com mais de 16 anos, utilizam-se os mesmos critérios adotados para adultos.	D
Não há normatização da medida da CA nessa faixa etária.	D
O IMC teria correlação com a adiposidade visceral e também teria melhor correlação com a pressão arterial e com o perfil lipídico do que a medida da CA.	A
Não há normatização dos pontos de corte para pressão arterial, HDL-c e triglicérides nessa faixa etária.	D
A SM representa um grupo de fatores de risco que incluem obesidade abdominal combinada com elevação da pressão arterial, glicemia de jejum e dislipidemia mista, composta por triglicérides ou redução do nível de HDL-c.	D
Não existe homogeneidade nos critérios de diagnóstico de SM pelas diferentes definições.	C
O critério mais adotado no Brasil é o da IDF.	D
A SM está associada a um risco aumentado de diabetes, eventos cardiovasculares e mortalidade.	A

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; SM: síndrome metabólica; IDF: International Diabetes Federation; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

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.

Conclusão

Crianças e adolescentes têm sofrido com a epidemia de obesidade verificada atualmente. Além do aumento do

risco de SM persistente na idade adulta,¹⁵ 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 su-

gerem a aplicação dos critérios da IDF. São recomendadas, também, revisões sobre o tema.^{1,35-41}

Diretriz

Aplicação dos critérios da IDF (Quadro 1) para o diagnóstico de SM na infância e na adolescência, para indivíduos de 10 a 16 anos de idade (D).

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, Brandjes DP, Beijnen JH, Diamant M. Cardiometabolic risk variables in overweight and obese children: a worldwide comparison. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:106.
3. Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani D, Dichtcheke-nian V, Menezes Filho HC. Metabolic syndrome in children and adolescents: doubts about terminology but not about cardiometabolic risks. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(8):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, Agostoni C, Nobili V. 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, Verdecchia P, Chiesa C. 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, Blüher S, Kapellen T, Pulzer F 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, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821-7.
11. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;110(16):2494-7.
12. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. 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(4):445-51.
13. Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniels LA. 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(5):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; 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(19):2486-97.
16. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care.* 2003;26(3):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(9491):1059-62.
18. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yekkel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362-74.
19. 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. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1996;98(4 Pt 1):649-58.
20. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol.* 2000;152(12):1179-84.
21. 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.
22. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* 2007;369(9579):2059-61.
23. Goodman E. Pediatric metabolic syndrome: smoke and mirrors or true magic? *J Pediatr.* 2006;148(2):149-51.
24. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(Suppl 2):S4-14.
25. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1097-105.

26. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial: a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273(3):219-34.
27. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683-93.
28. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741-52.
29. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):481-6.
30. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995;333(11):677-85.
31. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA.* 1995;273(6):461-5.
32. Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Eur Heart J.* 2007;28(23):2937-43.
33. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(3):555-63.
34. Cercato C, Mancini MC, Arguello AM, Passos VQ, Villares SM, Halpern A. Systemic hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia in relation to body mass index: evaluation of a Brazilian population. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004;59(3):113-8.
35. Halpern A, Mancini MC, Magalhães ME, Fisberg M, Radominski R, Bertolami MC et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:55.
36. Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents: criteria for diagnosis. *Diabetol Metab Syndr.* 2009;1(1):20.
37. Pergher RN, Melo ME, Halpern A, Mancini MC; Liga de Obesidade Infantil. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(2):101-8.
38. Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. *Pediatr Rev.* 2012;33(10):459-66.
39. 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.
40. Alterio A, Alisi A, Liccardo D, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(5):283-9.
41. Weber DR, Leonard MB, Shults J, Zemel BS. 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.

Diabetes *mellitus* tipo 2 em jovens

Introdução

O aumento da incidência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) entre crianças e adolescentes vem sendo observado em várias regiões do mundo, mas ainda não são bem conhecidos os motivos da eclosão da doença nessa faixa etária.¹

Epidemiologia

A verdadeira extensão do DM2 na adolescência ainda é motivo de estudo.² Nos Estados Unidos da América, o DM2 chega a ser responsável por 10 a 50% dos casos de diabetes juvenil de início recente^{3,4} e por mais da metade dos novos casos em grupos étnicos minoritários.⁵ Estudo recente em estados americanos encontrou aumento significativo da prevalência de DM2 em jovens, de 7% ao ano no século XXI, mantendo a tendência de maior impacto em grupos étnicos específicos (negros, asiáticos, insulares do Pacífico e nativos americanos) em relação a brancos.⁶ Na Europa, por sua vez, o DM2 fecha critérios para ser considerado uma doença rara (prevalência de menos de 5 por 10 mil). Na Inglaterra e no País de Gales, o DM2 representa aproximadamente 2% de todos os casos de diabetes em crianças e adolescentes.⁷

Existem poucos relatos sobre DM2 em indivíduos jovens fora dos Estados Unidos da América e da Europa;² de qualquer modo, em regiões asiáticas há relatos de aumento da incidência de DM2 em adolescentes. Na Coreia, o número de jovens com DM2 dobrou entre os anos de 2001 e 2010;⁸ em outros locais da Ásia, a prevalência de DM2 de início precoce também vem crescendo:⁹ 2 a 3% de DM2 com início antes dos 20 anos.¹⁰

Os dados mais atuais da prevalência de DM2 em adolescentes provêm do Reino Unido, com 2,9 casos por 100 mil crianças menores de 16 anos,¹¹ e da Dinamarca, na qual se identificaram apenas sete adolescentes com a doença no país todo.¹²

No Brasil, os estudos sobre DM2 em indivíduos jovens ainda são raros. Embora os registros do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostrem aumento importante da obesidade nos jovens brasileiros, não existem dados precisos sobre a prevalência ou sobre a incidência de DM2 nessa população. 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).¹³

Fisiopatologia

Assim como em adultos, o DM2 em jovens caracteriza-se por falência das células β , resistência hepática à insulina e alteração nas incretinas e na função da célula β , com aumento da produção hepática de glicose, da filtração renal e da lipólise (A).¹⁴

Há evidências de uma exagerada insensibilidade à insulina e de uma rápida deterioração da função das células β em adolescentes com DM2 (A).¹⁵ Os jovens têm insensibilidade insulínica severa, com maior perda da capacidade de estímulo de secreção de insulina pela glicose e consequente declínio da função da célula β , duas a quatro vezes mais rápida que a descrita em adultos.¹⁵ Estima-se que a função da célula β caia de 20 a 30% ao ano,¹⁶ enquanto ocorre, paralelamente, mudança na sensibilidade à insulina. Essa rápida disfunção da célula β provavelmente explica a precoce falha da metformina como monoterapia em adolescentes, quando em comparação com a evolução de pacientes adultos.¹⁷

A expressão da resistência à insulina (RI) relaciona-se com vários fatores: presença de hiperinsulinemia em parentes de primeiro grau, não diabéticos, de pacientes com DM2 (fatores genéticos) (C);¹⁸ sensibilidade à insulina 30% menor em afroamericanos do que em caucasianos (fatores étnicos explicam a maior prevalência de DM2 nos grupos minoritários) (C);¹⁹ idade média dos jovens ao diagnóstico do DM2, de aproximadamente 13 anos, que coincide com o período de maior RI relativa, em que há diminuição de cerca de 30% da ação da insulina (puberdade) (C);²⁰ presença de níveis aumentados de insulina de jejum e resposta exagerada da insulina à glicose endovenosa (obesidade) (A);²¹ e, finalmente, presença de baixo peso ao nascer, o que aumenta em sete vezes o risco de RI na vida adulta.

Em São Paulo, estudo realizado com crianças e adolescentes evidenciou elevação da RI em indivíduos com excesso de peso que tinham antecedentes familiares de DM2, sugerindo que já nessa faixa etária, como observado nos adultos, a ação da insulina pode ser dificultada pela obesidade (C),²² condição de risco para o desenvolvimento do diabetes.

O antecedente familiar também tem papel fundamental na ocorrência do DM2 nessa faixa etária. Indivíduos com DM2 têm pelo menos um dos parentes de primeiro ou de segundo grau afetados, e 65% apresentam ao menos um familiar de primeiro grau com DM2 (D).²³ Ademais, indivíduos com sobrepeso que tenham irmãos jovens com DM2 têm risco quatro vezes maior de intolerância à glicose que outras crianças com sobrepeso. Isso evidencia a necessidade de uma abordagem preventiva específica para esse grupo de alto risco (B).²⁴

Quadro clínico

A idade de maior incidência do DM2 em jovens é próxima de 13 anos, tendo relação com o estágio III da classificação de Tanner e uma proporção de 2:1 (meninas em relação a meninos). Crianças com DM2 são geralmente assintomáticas ou oligossintomáticas por longos períodos, e 50% dos casos são encaminhados a serviço especializado, em virtude de glicosúria ou hiperglicemia em exame de rotina. Além disso, 30% dos pacientes apresentam poliúria, polidipsia leve e emagrecimento discreto. Algumas pacientes podem ter história de monilíase vaginal.²⁵

No maior estudo sobre DM2 em jovens (*Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth*, TODAY), 65% dos pacientes com DM2 eram do sexo feminino, com idade média de 14 anos, escore-Z do índice de massa corporal (escore-Z IMC) = 2,15 e história familiar de diabetes mellitus (DM) positiva em 89,4%; 41,1% eram hispânicos e 31,5%, não hispânicos negros; 26,3% apresentavam pressão arterial (PA) \geq percentil 90; a maioria tinha baixo nível socioeconômico (A).²⁶

Cerca de 33% dos pacientes podem apresentar cetonúria ao diagnóstico, enquanto 5 a 25% podem evoluir para cetoacidose. Nesses casos, o diagnóstico diferencial de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) pode ser realizado durante a história clínica ou durante a evolução da doença, à medida que a necessidade diária de insulina diminui além do esperado, no “período de lua de mel” habitual (D).²⁶

A obesidade, conforme exposto, apresenta-se de modo constante em jovens com DM2. Aproximadamente 70 a 90% deles são obesos; 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 de DM2 é maior em crianças com história familiar positiva para essa doença.²⁶

A acantose *nigricans* (AN), presente em quase 90% dessas crianças, é uma manifestação cutânea indicadora de RI que consiste em hiperpigmentação de aspecto aveludado, com espessamento das regiões flexurais do pescoço, das axilas e da região inguinal (B).²⁷ Desordens lipídicas, caracterizadas por aumento do colesterol total e do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), assim como dos triglicérides e da hipertensão arterial sistêmica, também ocorrem nas crianças com DM2, em frequência de 6 a 15% (C).²⁸

Sinais da síndrome dos ovários policísticos (SOP), com hirsutismo e distúrbios menstruais associados a baixos níveis plasmáticos de globulina ligadora dos hormônios sexuais (*sex hormone binding globulin*, SHBG) e predominância do hormônio luteinizante ou alteração ultrassonográfica, estão presentes em 26% das meninas (C).²⁹

Diagnóstico

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 apresentando hiperglicemia e/ou glicosúria em exame de rotina.²⁶

Indivíduos com diabetes do tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*), juvenil de início tardio, devem ser di-

ferenciados de jovens com DM2. No tipo 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. A manifestação mais comum 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 têm 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).³⁰

Em indivíduos com diabetes de início abrupto, deve-se atentar para a presença de obesidade. É mais provável que pacientes com início agudo, não obesos e não pertencentes a grupo étnico de risco sejam diabéticos tipo 1. Quando da presença de obesidade, outros testes podem ser necessários, como determinação do peptídeo C de jejum e, ocasionalmente, dosagem de autoanticorpos contra células β . Em jovens com DM2, geralmente os autoanticorpos não estão presentes e, também, os níveis de peptídeo C são normais ou elevados, embora não tão elevados como se espera 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 um possível efeito glicotóxico sobre a célula β .

Assim, valores do peptídeo C de jejum maiores que 0,6 ng/mL (0,2 nmol/L) ou após sobrecarga com Sustacal® oral maiores que 1,5 g/mL (0,6 nmol/L) demonstram reservas de insulina significativas (C).³¹ Autoanticorpos positivos contra insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (*anti-glutamic acid decarboxylase*, anti-GAD) ou antitirosina fosfatase (anti-IA2) estão presentes em 85 a 98% dos pacientes com DM1 de origem autoimune. A prevalência de autoanticorpos em pacientes obesos com história sugestiva de DM2 é bem variada.^{27,29,32} No estudo *SEARCH for Diabetes in Youth Study* (*SEARCH Study*), a avaliação de indivíduos diabéticos com menos de 20 anos de idade revelou positividade para anti-GAD em 66% dos pacientes com DM1 e em 22% daqueles com DM2.³³

A frequência de autoanticorpos contra células β em crianças caucasianas saudáveis é de 1 a 4%, de modo que a presença isolada de autoanticorpos não é suficiente para excluir o DM2 em jovens ou para afirmar o diagnóstico de DM1.³³

Após criteriosa associação de dados clínicos e laboratoriais, os casos duvidosos, sobretudo aqueles com cetoacidose inicial, devem ser submetidos a uma pesquisa para avaliação da função da célula β , pela dosagem do peptídeo C, e para detecção de marcadores do processo autoimune, pela pesquisa de autoanticorpos anti-ilhota³² (anti-GAD, anti-IA2, anti-insulina [*anti-islet cell antibody*, anti-ICA] e anti-ZTN8).

A implantação de exames de rotina para diagnóstico de DM2 em jovens não é recomendada,³² exceto na presença de obesidade (índice de massa corporal [IMC] > percentil 85 para idade e sexo ou peso > 120% do ideal para estatura) associada a dois ou mais dos fatores de risco a seguir: história familiar positiva para DM2 em parentes de primeiro ou de segundo grau; grupo étnico de risco (índios americanos, afro-americanos, hispânicos, asiáticos/habitantes de ilhas do Pacífico); sinais de RI ou condições relacionadas com RI (AN,

hipertensão arterial, dislipidemia e SOP). A triagem deve ser realizada, preferencialmente, com a glicemia de jejum, a cada 2 anos, com início após os 10 anos de idade (D).³²

Os níveis de glicemia de jejum preconizados, com base nos critérios atualmente adotados para o diagnóstico do DM2, são os mesmos para adultos e crianças. É importante ressaltar, entretanto, que se pode encontrar alteração da glicemia de jejum em crianças com peso saudável em até 5% dos casos (C).²²

Segundo consenso publicado pela Academia Americana de Pediatria (American Academy of Pediatrics, AAP), para tratamento de pacientes com DM2 diagnosticados entre 10 e 18 anos de idade, deve-se considerar o diagnóstico de DM2 típico nesse grupo quando da presença dos seguintes critérios (A):³²

- Sobrepeso ou obesidade (respectivamente para sexo e idade, com IMC \geq percentil 85 a 94 e $>$ percentil 95);
- Forte história familiar de DM2;
- Substancial capacidade residual de secreção de insulina ao diagnóstico (comprovada por concentração elevada ou normal de insulina e peptídeo C);
- Início insidioso da doença;
- Presença de 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 aqueles com DM1.

Comorbidades

Doença renal é a mais comum e precoce complicação encontrada em jovens com DM2, com progressão mais rápida na infância, em comparação com a verificada em adultos com DM2.³⁴ A prevalência de microalbuminúria é de 13 a 27% ao diagnóstico e chega a 16 a 38,6% após 5 anos, com progressão associada a piora da hemoglobina glicada (HbA1c).³⁴⁻³⁸ Dados do estudo TODAY sugerem que a piora da microalbuminúria ocorre independentemente do tipo de tratamento.³⁶

Hipertensão foi descrita em 10 a 12% dos adolescentes ao diagnóstico, aumentando para 34% ou ficando entre 36 e 45,8% após 4 a 5 anos, sendo o risco maior em pacientes com pior IMC.^{32,35,36}

Dislipidemia é a comorbidade não responsiva a tratamento mais prevalente em jovens com DM2. No maior e mais representativo estudo de coorte (TODAY), utilizando-se a classificação de dislipidemia para adultos ao diagnóstico de DM2, 80,5% tinham baixos níveis de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), 10,2% apresentavam valores elevados de triglicérides e 4 a 5% tinham LDL-c.²⁷ Considerando-se definições minimamente alteradas para adolescentes (estudo SEARCH), 65,6% tinham valores elevados de triglicérides e 61,5% apresentavam baixos níveis de HDL-c após 2 anos do diagnóstico de DM2.³⁷

Com relação à retinopatia, o estudo TODAY³⁸ encontrou prevalência de 13,7% da doença após 5 anos de DM2, já o estudo SEARCH, de 42% após cerca de 7 anos de DM2.³⁹ Dados sobre neuropatia, por sua vez, são extremamente raros em casos de DM2 em adolescentes, mas estudo canadense reportou prevalência da doença de 7,6% após 6 a 7 anos de DM2.³⁵ Finalmente, também se relatou maior prevalência de depressão em jovens com DM2, de 15 a 22%, chegando a ser duas vezes mais frequente em comparação a relatos sobre pacientes com DM1.^{36,40}

Ainda, a qualidade de vida parece ser afetada em adolescentes com DM2, mais do que em pacientes com DM1;⁴¹ IMC elevado e maior número de comorbidades também estão correlacionados com a pior qualidade de vida.⁴²

Esses resultados, portanto, reforçam as recomendações sobre a realização de *screening* para pesquisa de comorbidades logo ao diagnóstico de DM2 em jovens.³²

Tratamento

As metas estabelecidas para o tratamento do DM2 em jovens, como naqueles com DM1, buscam proporcionar o crescimento normal, com controle de peso e com níveis de glicemia de jejum e de HbA1c próximos da normalidade.⁴³

Em pacientes com DM2, contudo, o tratamento deve priorizar a mudança do estilo de vida, com o objetivo de promover controle de peso, pela instituição de atividade física e pela diminuição de hábitos sedentários, em associação a uma dieta mais saudável e equilibrada, evitando, se possível, açúcares simples e reduzindo a ingestão de carboidratos e de gorduras totais e saturadas, com aumento da quantidade de fibras.⁴³

Vários são os desafios do tratamento de adolescentes com DM2. A baixa adesão ao tratamento decorre, principalmente, da resistência à mudança de hábitos; a maioria dos adolescentes com DM2 não consegue cumprir as metas recomendadas de prática diária de atividade física (60 minutos de atividade física moderada diariamente).³² A atividade física regular tem efeito benéfico em vários aspectos: melhora da capacidade cardiorrespiratória, da composição corporal (diminuição de massa gorda e aumento de massa magra), da massa óssea e da sensibilidade à insulina, além de promoção do bem-estar psicossocial.

Já na infância, o envolvimento familiar no manejo do DM2 é essencial, com efeito positivo no controle glicêmico (B)⁴⁴ e redução significativa do IMC. Inclusive, observa-se que o controle do peso na idade pediátrica é um problema do complexo familiar (C).⁴⁵

A dieta sugerida para crianças e adolescentes deve ser equilibrada e ter restrição calórica orientada, a fim de que a perda ponderal possa ocorrer gradualmente, verificando-se melhora por meio do modelo matemático de avaliação da homeostase para resistência à insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance*, HOMA IR), com influência positiva, ainda, no percentual de gordura corporal e no escore-Z IMC (A).⁴⁶

Atualmente, a terapia farmacológica está indicada em combinação com a mudança do estilo de vida. Como adolescentes com DM2 apresentam forte RI, a primeira escolha medicamentosa recai sobre a metformina (A).^{32,43} Ela diminui a produção hepática de glicose, aumentando a sensibilidade do fígado à insulina e a captação de glicose no músculo, sem efeito direto nas células β pancreáticas. Esse medicamento tem a vantagem, sobre as sulfonilureias, de reduzir igualmente a HbA1c, 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 de triglicérides e contribui para a normalização das alterações ovulatórias em meninas com SOP. A metformina também apresenta efeitos favoráveis modestos no peso, na composição corporal e na homeostase glicêmica (B).⁴⁷

A metformina mostrou-se segura e efetiva no tratamento do DM2 pediátrico (A),⁴⁸ sendo encontrados efeitos colaterais em até 25% dos jovens (diarreia e/ou dor abdominal) no início do tratamento, os quais tiveram redução significativa com o tempo e com a diminuição das doses. A acidose láctica é uma complicação rara, porém grave, por isso a metformina é contraindicada a pacientes com função renal ou hepática diminuída e quando da presença de hipóxia ou infecção intensa.

Há evidências, no entanto, de que a metformina, para adolescentes com DM2, pode não ser suficiente como monoterapia a longo prazo. Aproximadamente metade dos pacientes apresenta piora da HbA1c após 1 a 2 anos de terapia e dificuldade de manter a perda de peso (C),⁴⁹ sendo comum a necessidade de associação precoce de insulina (B).⁵⁰ Mesmo pacientes em uso de metformina em combinação com insulino-terapia podem apresentar aumento progressivo da HbA1c no primeiro ano de tratamento (B).⁵¹

O único ensaio clínico multicêntrico, prospectivo e randomizado que avaliou diferentes combinações da terapia com metformina em adolescentes com DM2 foi o TODAY.¹⁷ Nele, o tratamento com metformina em monoterapia (dose de 500 a 1.000 mg, duas vezes ao dia) foi comparado, quanto a falhas (caracterizadas por valor de HbA1c persistentemente > 8%, por período maior que 6 meses, ou por descompensação metabólica persistente), ao tratamento com metformina combinada com rosiglitazona (4 mg de rosiglitazona, duas vezes ao dia) e ao tratamento com metformina associada a mudanças de estilo de vida. A metformina em monoterapia falhou em 51,7% dos pacientes; naqueles em que se associou metformina com rosiglitazona, a falha foi de 38,6%, mas houve aumento do IMC e piora da massa gorda; por fim, no grupo que passou por programa intensivo de

mudança de estilo de vida e perda de peso, em combinação com metformina, a falha no tratamento foi de 46,6%.¹⁷

As falhas de tratamento verificadas no estudo TODAY foram maiores que em estudos de coorte similares incluindo adultos tratados com metformina. A análise dos subgrupos quanto a sexo, raça e grupo étnico sugeriu que metformina combinada com rosiglitazona foi mais efetiva nas meninas que nos meninos, já metformina isolada foi menos efetiva nos participantes negros não hispânicos que em outros grupos étnicos ou raciais (A).¹⁷ De qualquer modo, preocupações quanto a resultados negativos observados no uso de tiazolidinedionas em adultos têm limitado a sua utilização em pediatria (C).⁵²

Estudos que compararam glimepirida com metformina, como monoterapia em pacientes pediátricos com DM2, observaram mesma redução de HbA1c com o uso de ambos os fármacos, mas com maior ganho de peso no caso da glimepirida (B).⁵³

Na atualidade, metformina e insulina são as medicações liberadas oficialmente para o tratamento do DM2 em adolescentes.^{32,43} Na fase inicial, a insulina deve ser utilizada em todos os casos com quadro clínico muito sintomático, nos quais houver cetoacidose e glicemia superior a 300 mg/dL. Após a confirmação do diagnóstico de DM2, a dose de insulina pode ser descontinuada progressivamente, conforme o paciente permanece euglicêmico, até a retirada completa, quando, então, o paciente deverá manter dieta e exercícios combinados com metformina, se necessário.^{32,43}

Consenso publicado pela Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrica e do Adolescente (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) sugere o manejo medicamentoso em jovens com DM2 de acordo com quadro clínico, evolução e investigação diagnóstica (Figura 1).⁴³

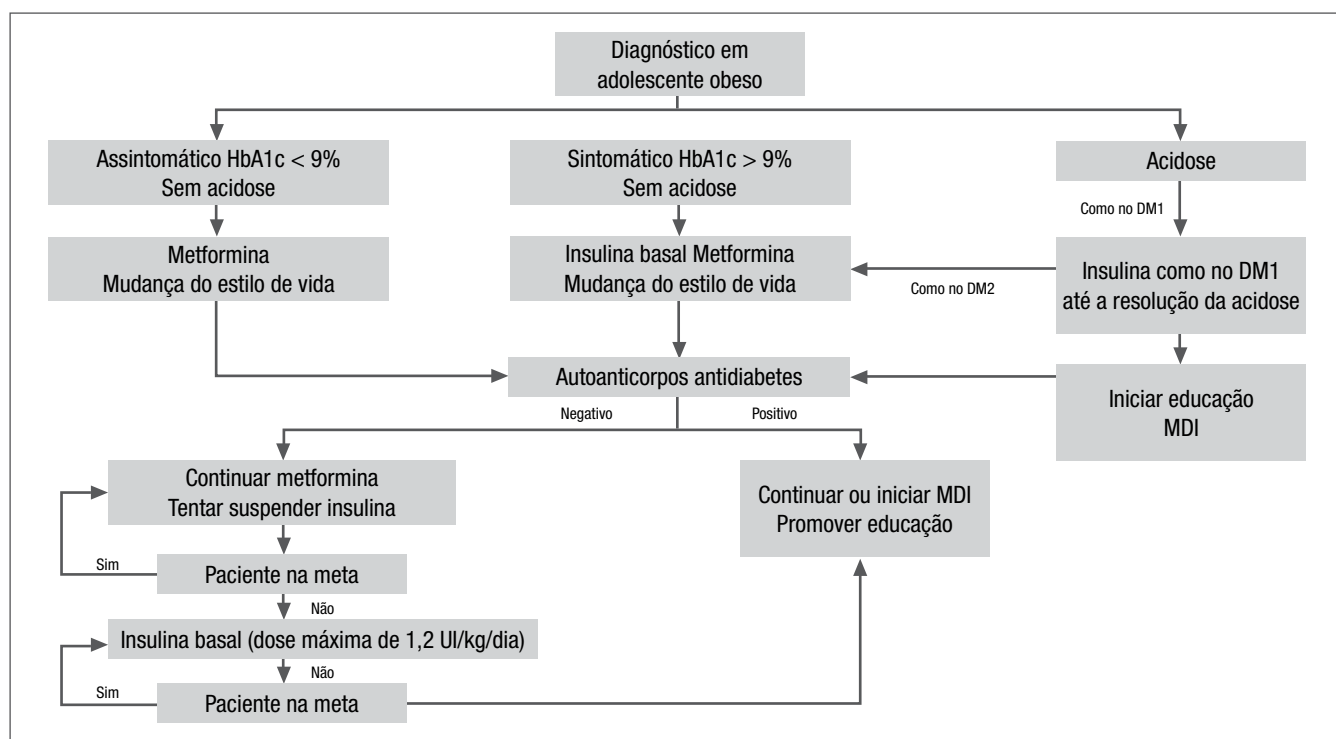


Figura 1. Abordagem inicial e de seguimento do tratamento de jovens com DM2.

HbA1c: hemoglobina glicada; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; MDI: múltiplas doses de insulina.

Dados sobre segurança e eficácia dos diversos fármacos foram publicados recentemente, mas são limitados e reforçam a metformina como a droga de primeira linha (A).⁵⁴ Claramente, são necessárias formas de tratamento alternativas, já que os estudos apontam para falhas das opções atualmente disponíveis para o tratamento do DM2 em adolescentes. Dessa maneira, além da falta de recomendação formal para essa faixa etária, as diretrizes da ISPAD descrevem opções de tratamento ainda não liberadas, incluindo antagonistas de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) e agonistas de peptídeo semelhante a glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1).⁴³

Além disso, a cirurgia bariátrica, hoje também uma realidade no tratamento de adultos com DM2, ainda não encontra estudos que tragam evidências de segurança e de efetividade para que seja considerada uma possibilidade no tratamento de adolescentes com DM2.⁵⁵

Guideline da AAP (A),³² de 2013, traz algumas recomendações para o tratamento de pacientes jovens com DM2, resumidas no Quadro 1.

Quadro 1. Resumo das recomendações da AAP, de 2013, para tratamento e acompanhamento de jovens com DM2.

Recomendações
Insulina: a introdução de tratamento com insulina deve ser assegurada a crianças e adolescentes com DM2 que apresentem cetose ou cetoacidose diabética, a pacientes nos quais a distinção entre DM1 e DM2 não for evidente e, ainda, sempre que o paciente apresentar, em coleta aleatória de glicose plasmática ou venosa, valor ≥ 250 mg/dL ou HbA1c $> 9\%$.
Metformina: deve ser a droga de primeira escolha para jovens e adolescentes em todas as outras situações em que não se enquadre o uso de insulina, no momento do diagnóstico e durante o tratamento, sendo sempre associada ao programa de modificação do estilo de vida, incluindo orientação nutricional e atividade física.
HbA1c: a monitorização com coleta de HbA1c deve ser realizada a cada 3 meses. Caso as metas de glicemia capilar e de concentração de HbA1c ($< 7\%$) não sejam atingidas, recomenda-se a intensificação do tratamento, pelo aumento do número de controles de glicemia capilar e pelo ajuste de dose e tipo de medicação, no intuito de normalizar as concentrações de glicose sanguínea.
Glicemia capilar: a realização de teste de glicemia capilar deve ser aconselhada a pacientes que utilizem insulina ou outras medicações com risco de hipoglicemia, a indivíduos que estejam iniciando ou modificando o regime de tratamento, aos que não tenham atingido as metas ou estejam apresentando intercorrência de saúde (doenças febris ou que afastem o paciente da rotina normal diária).
Orientação nutricional: quando da orientação de dieta e nutrição para crianças com DM2, seja no momento do diagnóstico, seja durante o tratamento, é importante que se levem em conta as recomendações do consenso da Academia de Nutrição e Dietética (Academy of Nutrition and Dietetics): <i>Pediatric Weight Management Evidence-Based Nutrition Practice Guidelines</i> . ⁵⁶
Atividade física: crianças e adolescentes com DM2 devem ser incentivados pelo médico a realizar atividade física moderada a intensa durante, no mínimo, 60 minutos diariamente. É recomendado, também, que o tempo de “tela não acadêmica” (televisão, <i>videogame</i> etc.) seja limitado a, no máximo, 2 horas por dia.

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada.
Fonte: baseado em Copeland *et al*, 2013.³²

Conclusão

A prevalência de DM2 em jovens tem aumentado, mas ainda não se pode falar em epidemia. No entanto, há, sim, uma epidemia de obesidade na infância, associada a patologias como hipertensão, dislipidemia e doença gordurosa do fígado, mais comumente que ao DM2. Ao levar em conta os achados, quase unânimes, de que as taxas de falha do tratamento oral de adolescentes com DM2 são mais elevadas que as do tratamento de adultos, fica evidente que a conduta ideal seria direcionar ações (campanhas, orientação para pediatras etc.) para prevenir a obesidade na infância, especialmente nos grupos de risco.

Desse modo, ao avaliar jovens com sobrepeso, os médicos devem considerar um quadro metabólico mais amplo e outras intervenções além do peso, a fim de diminuir os riscos das condições associadas. Se houver, todavia, progressão para DM2, o tratamento atual preconizado inclui modificações no estilo de vida e metformina. Insulina está indicada ao diagnóstico, quando houver descompensação ou quando os níveis de HbA1c e de glicemias forem muito elevados, e se houver falha da terapêutica com a medicação oral.

Resumo e recomendações

Prevalência: apesar do aumento do número de casos, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ainda é raro no Brasil e restrito a populações específicas e consideradas de risco.

Grupos de risco elevado: pacientes de determinadas etnias (negros, asiáticos, hispânicos e índios), sexo feminino (com antecedente familiar positivo para DM2) e obesidade.

Fisiopatologia: comprometimento tanto da sensibilidade insulínica como da função da célula β , em associação a aumento da produção hepática de glicose.

Crítérios diagnósticos de diabetes mellitus (DM), segundo a Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA):

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

– Glicemia de jejum (definida como ausência de ingesta calórica durante período mínimo de 8 horas) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L);

– Glicemia plasmática no teste oral de tolerância à glicose de 2 horas ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), devendo o teste ser realizado de acordo com recomendação da Organização Mundial da Saúde, utilizando-se solução de glicose com 75 g de glicose anidra diluída em água (1,75 g de glicose por quilo de peso);

– Glicose plasmática aleatória ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), com sintomas típicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e perda de peso).³⁵

Tratamento: mudança do estilo de vida em combinação com uso de metformina. A falha da monoterapia pode, contudo, ser rápida, havendo a necessidade de insulina em pouco tempo de evolução da doença.

Complicações: o rastreamento de complicações crônicas e de fatores de risco cardiovasculares deve ser realizado anualmente a partir do diagnóstico.

Referências bibliográficas

- Pinhas-Hamel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005;146(5):693-700.
- Viner R, White B, Christie D. Type 2 diabetes in adolescents: a severe phenotype posing major clinical challenges and public health burden. *Lancet*. 2017;389(10085):2252-60.
- Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van de Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia*. 2013;56(7):1471-88.
- Bobo N, Evert A, Gallivan J, Imperatore G, Kelly J, Linder B et al. An update on type 2 diabetes in youth from the National Diabetes Education Program. *Pediatrics*. 2004;114(1):259-63.
- SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006;118(4):1510-8.
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-29.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. National Paediatric Diabetes Audit 2014-15. London; 2016.
- Lee JH, Kim YM, Kwak MJ, Kim SY, Kim HJ, Cheon CK et al. Incidence trends and associated factors of diabetes mellitus in Korean children and adolescents: a retrospective cohort study in Busan and Gyeongnam. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20(4):206-12.
- Praveen PA, Kumar SR, Tandon N. Type 2 diabetes in youth in South Asia. *Curr Diab Rep*. 2015;15(2):571.
- Yeung RO, Zhang Y, Luk A, Yang W, Sobrepena L, Yoon KH et al. Metabolic profiles and treatment gaps in young-onset type 2 diabetes in Asia (the JADE programme): a cross-sectional study of a prospective cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(12):935-43.
- Khanolkar AR, Amin R, Taylor-Robinson D, Viner R, Warner J, Stephenson T. Ethnic minorities are at greater risk for childhood-onset type 2 diabetes and poorer glycemic control in England and Wales. *J Adolesc Health*. 2016;59(3):354-61.
- Oester IM, Kloppenborg JT, Olsen BS, Johannesen J. Type 2 diabetes mellitus in Danish children and adolescents in 2014. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(5):368-73.
- da Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerance Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(3):716-8.
- DeFronzo RA. Banting lecture: from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
- Hannon TS, Arslanian SA. The changing face of diabetes in youth: lessons learned from studies of type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353:113-37.
- TODAY Study Group. Effects of metformin, metformin plus rosiglitazone, and metformin plus lifestyle on insulin sensitivity and β -cell function in TODAY. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1749-57.
- TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2247-56.
- Arslanian SA, Suprasongsin C. Differences in the in vivo insulin secretion and sensitivity of healthy black versus white adolescents. *J Pediatr*. 1996;129(3):440-3.
- Eriksson J, Franssila K, Ekstrand A. Early metabolic defects in people at increased risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1989;321:337-43.
- Pinhas-Hamel O, Standiford D, Hamiel D, Dolan LM, Cohen R, Zeitler PS. The type 2 family: a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(10):1063-7.
- McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Bennett PH, Knowler WC. Glucose, insulin concentrations and obesity in childhood and adolescence as predictors of NIDDM. *Diabetologia*. 1994;37(6):617-23.
- Cesarini PR. Influência do antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 sobre índice de massa corpórea, função de células beta, sensibilidade à insulina e presença de autoanticorpos anti-GAD e IA2 em crianças e adolescentes [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.
- Rosebloom A, Joe J, Young R, Winter W. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999;22(2):345-54.
- Magge SN, Stettler N, Jawad AF, Katz LEL. Increased prevalence of abnormal glucose tolerance among obese siblings of children with type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2009;154(4):562-6.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000;23(3):381-9.
- Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):159-67.
- Stuart CA, Gillkison R, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998;37(2):73-9.
- Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children: an emerging problem. *Diabet Med*. 2000;17(12):867-71.
- Shield JP, Lynn R, Wan KC, Haines L, Barrett TG. Management and 1 year outcome for UK children with type 2 diabetes. *Arch Dis Child*. 2009;94(3):206-9.
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity: onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345(13):971-80.
- Katzeff H, Savage P, Barclay-White B, Nagulesparan M, Bennett PH. C-peptide measurement in the differentiation of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1985;28(5):264-8.
- Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN et al. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics*. 2013;131(2):364-82.
- Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297(24):2716-24.

34. Bjornstad P, Cherney DZ, Maahs DM, Nadeau KJ. Diabetic kidney disease in adolescents with type 2 diabetes: new insights and potential therapies. *Curr Diab Rep*. 2016;16(2):11.
35. Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ, Sellers EA. Earlier onset of complications in youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(2):436-43.
36. Tryggstad JB, Willi SM. Complications and comorbidities of T2DM in adolescents: findings from the TODAY clinical trial. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):307-12.
37. Mayer-Davis EJ, Ma B, Lawson A, D'Agostino RB Jr, Liese AD, Bell RA et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with type 1 and type 2 diabetes: implications of a factor analysis of clustering. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(2):89-95.
38. TODAY Study Group. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1772-4.
39. Mayer-Davis EJ, Davis C, Saadine J, D'Agostino RB Jr, Dabelea D, Dolan L et al. Diabetic retinopathy in the SEARCH for Diabetes in Youth Cohort: a pilot study. *Diabet Med*. 2012;29(9):1148-52.
40. Grey M, Whittemore R, Tamborlane W. Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):907-11.
41. Varni JW, Burwinkle TM, Jacobs JR, Gottschalk M, Kaufman F, Jones KL. The PedsQL in type 1 and type 2 diabetes: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Type 1 Diabetes Module. *Diabetes Care*. 2003;26(3):631-7.
42. Nadeau K, Kolotkin RL, Boex R, Witten T, McFann KK, Zeitler P et al. Health-related quality of life in adolescents with comorbidities related to obesity. *J Adolesc Health*. 2011;49(1):90-2.
43. Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Barrett T et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014: type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):26-46.
44. Bradshaw B. The role of the family in managing therapy in minority children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(Suppl 1):547-51.
45. Brotman LM, Dawson-McClure S, Huang KY, Theise R, Kamboukos D, Wang J et al. Early childhood family intervention and long-term obesity prevention among high-risk minority youth. *Pediatrics*. 2012;129(3):e621-8.
46. Savoye M, Nowicka P, Shaw M, Yu S, Dziura J, Chavent G et al. Long-term results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population. *Pediatrics*. 2011;127(3):402-10.
47. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, McDuffie JR, Kozlosky M, Sebring NG et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes*. 2011;60(2):477-85.
48. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MS. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002;25(1):89-94.
49. Zuhri-Yafi MI, Brosnan PG, Hardin DS. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(Suppl 1):541-6.
50. Grinstein G, Muzumdar R, Aponte L, Vuguin P, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Presentation and 5-year follow-up of type 2 diabetes mellitus in African-American and Caribbean-Hispanic adolescents. *Horm Res*. 2003;60(3):121-6.
51. Jefferies C, Carter P, Reed PW, Cutfield W, Mouat F, Hofman PL et al. The incidence, clinical features, and treatment of type 2 diabetes in children <15 yr in a population-based cohort from Auckland, New Zealand, 1995-2007. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):294-300.
52. Mizokami-Stout K, Cree-Green M, Nadeau KJ. Insulin resistance in type 2 diabetic youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(4):255-62.
53. Gottschalk M, Danne T, Vlainic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care*. 2007;30(4):790-4.
54. Wong K, Potter A, Mulvaney S, Russell WE, Schlundt DG, Rothman RL. Pediatric endocrinologists' management of children with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(3):512-4.
55. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6):861-77.
56. 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. Acesso em 13/08/2012.



PARTE 3

Monitoramento da glicemia

Métodos para avaliação do controle glicêmico

Introdução

O controle da glicemia reduz de forma significativa as complicações do diabetes *mellitus* (DM).^{1,2} Assim, métodos que avaliam a frequência e a magnitude da hiperglicemia e das hipoglicemias são essenciais no acompanhamento do DM, visando a 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.³ Desde então, houve avanços significativos nos métodos utilizados, com o desenvolvimento de testes que avaliam o

controle glicêmico a longo prazo, como a hemoglobina glicada (HbA1c),^{4,7} assim como aqueles que detectam flutuações da glicemia ao longo do dia, como o automonitoramento da glicemia capilar (AMGC)⁸ e o sistema de monitoramento contínuo da glicose em líquido intersticial (SMCG), além do sistema *flash* de monitoramento da glicose (*flash glucose monitoring*, FGM). Anteriormente, tinha-se a tríade de controle glicêmico (glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e HbA1c); atualmente, migrou-se para um “quinteto” – que inclui, além dos três aspectos citados, hipoglicemia e variabilidade glicêmica. Somente os três últimos métodos (Tabela 1) são capazes de verificar esses parâmetros.⁹

Tabela 1. Comparação das três possibilidades de medição da glicemia.

Características	AMGC	SMCG	FGM
Número de testes	Limitado	Virtualmente sem limites	Virtualmente sem limites
Fluido utilizado	Capilar	Intersticial	Intersticial
Acurácia	Boa	Boa	Boa
Facilidade de interpretação	Fácil	Difícil	Fácil
Dependência do usuário	Sim	Sim	Não
Motivação requerida	Sim	Sim	Mínima
Habilidades necessárias para o uso	Sim	Sim	Sim, mínima
Disponibilidade imediata dos resultados	Sim	Não	Não
Ligação com bomba de insulina	Sim	Sim	Não

AMGC: automonitoramento da glicemia capilar; SMCG: sistema de monitoramento contínuo da glicose; FGM: sistema *flash* de monitoramento da glicose.

Fonte: adaptada de Kalra e Gupta; 2015.⁹

Automonitoramento domiciliar das glicemias

O desenvolvimento do AMGC revolucionou o manejo do DM.¹⁰ Esse método é bastante útil na avaliação do controle glicêmico, de modo complementar à dosagem de HbA1c, permitindo 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 (essa informação está disponível na caixa de fitas). Após sofrer ação enzimática, há uma reação eletroquímica diretamente proporcional à concen-

tração 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, estando sujeito à interpretação do paciente e dependente da sua acuidade visual.

Atualmente, o AMGC é preconizado para pacientes com todos os tipos de diabetes. Nesses indivíduos, o uso do método promove a redução do risco de hipoglicemias e amplia a compreensão sobre o efeito dos diversos alimentos, do estresse, das emoções e dos exercícios sobre a glicemia. Além disso, pode ser útil na tomada de decisões sobre a dose de insulina

a ser administrada em tempo real.¹¹ Permite, ainda, ajustes de insulina de maneira retrospectiva, nas consultas médicas, com base nos resultados obtidos ao longo de semanas e meses. Esses resultados podem ser registrados manualmente pelo paciente durante esse período ou transferidos diretamente para um computador com programas informatizados específicos. A avaliação com transferência computadorizada proporciona resultados mais fidedignos, evitando erros decorrentes da alteração voluntária de resultados pelo paciente ou de anotações equivocadas, devendo ser, portanto, encorajada; ademais, essa técnica possibilita a observação de padrões de glicemia em determinados horários do dia e a avaliação da variabilidade glicêmica. Consideram-se adequados 14 dias para análise e previsão dos próximos 30 dias.¹²

Para pacientes em tratamento intensivo, com múltiplas injeções de insulina ou sistema de infusão contínua, o AMGC deve ser realizado no mínimo quatro vezes ao dia, geralmente antes e depois das refeições e ao deitar.³ Nesses casos, a GC é essencial para a determinação da dose de insulina a ser utilizada antes de cada refeição. Atualmente, existem *softwares* e aplicativos conhecidos como calculadoras 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 esses dados, mas outros parâmetros, como alvo da glicemia, média de aumento da glicemia, insulina ativa, gorduras etc.). Essas calculadoras mostraram-se melhores que o cálculo manual no controle glicêmico de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) em usuários de bombas de insulina.¹³ Medidas mais frequentes da glicemia são recomendadas em situações especiais (gestação, doenças intercorrentes, cirurgias, alta variabilidade glicêmica, presença de hipoglicemias não percebidas ou assintomáticas e períodos de intenso estresse emocional) ou em alguns dias selecionados de cada mês. O AMGC também deve ser recomendado antes da condução de veículos e da prática de atividade física mais intensa.³

Monitoramento pós-prandial¹⁴ pode ser recomendado a pacientes: 1) com HbA1c elevada e glicemias de jejum dentro do alvo; 2) em início de tratamento intensivo, com problemas para atingir o controle glicêmico; 3) que estejam fazendo ajustes na contagem de carboidrato ou do fator de sensibilidade. Medida de sete GCs ao dia (pré e pós-prandial e ao deitar) por 3 dias pode ser bastante útil na avaliação do perfil glicêmico como um todo em indivíduos em insulino terapia intensiva do tipo basal-*bolus*,²² a cada 3 ou 4 meses. Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (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 frequência menor do que a preconizada para usuários de insulina), sugerindo que essa conduta poderia tornar os pacientes mais independentes, cooperativos, motivados e cientes dos fatores que afetam suas glicemias. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda essa atitude, em suas diretrizes, desde 2014. É razoável indicar o teste para casos selecionados;

por exemplo, após grandes mudanças terapêuticas, em momentos de descompensação metabólica ou em épocas de instabilidade do controle glicêmico.¹⁶ Monitoramento ocasional da GC após as refeições pode ser útil em pacientes que usam medicamentos atuantes na glicemia pós-prandial.¹⁷

Uma importante limitação do AMGC é a necessidade de obtenção do sangue capilar na polpa digital. Embora o uso de dispositivos capazes de coletar sangue com pouca ou nenhuma dor tenha reduzido esse problema, isso ainda é um incômodo para diversos pacientes. O desenvolvimento de novas técnicas de monitoramento da glicose, não invasivas, tem sido alvo de muitas pesquisas. Sensores de lágrima, suor, pele ou respiração ainda estão em desenvolvimento e podem chegar ao mercado em um futuro breve. Os sensores que utilizam o líquido intersticial são os mais aplicados atualmente, descritos a seguir.

Sistema de monitoramento contínuo da glicose

Esse método possibilita a medição contínua da glicose no líquido intersticial, o que pode reconhecer tendências do perfil glicêmico que não tenham sido identificadas pelo AMGC. O sistema funciona mediante a implantação (de forma invasiva) de um sensor no tecido subcutâneo que transmite informações a um aparelho monitor, as quais podem ser transferidas para um computador. Apesar de o SMCG ser bastante útil em diversas situações clínicas, nem sempre está disponível no meio clínico, especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS).^{18,19}

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, que converte a glicose em sinal eletrônico, diretamente proporcional à concentração de glicose. Os sensores disponíveis no mercado brasileiro devem ser trocados a cada 6 dias (Enlite™, da Medtronic). A glicose é medida a cada 10 segundos, sendo as médias armazenadas a cada 5 minutos, perfazendo-se, portanto, 288 médias ao dia. Há um atraso de 10 a 15 minutos em relação à GC (*lag time*); ademais, é necessário fazer a calibração pela GC duas a quatro vezes ao dia.²⁰

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 permitem visualização em tempo real da glicose, esses 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), utilizando-se sensor de glicose (iPro2®, da Medtronic). Isso facilita a identificação de alterações glicêmicas em situações específicas, por 3 a 6 dias, que geram um relatório retrospectivo para posterior tomada de decisões da equipe de saúde.

O SMCG pode ser utilizado por um período limitado (geralmente, 72 horas), 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 horas, após as quais os dados são transferidos para

um computador e analisados retrospectivamente. As variações da glicemia são identificadas e associadas a uso de insulina, alimentação, sono e atividade física dos pacientes. Esses dados devem ser registrados em um diário pelos próprios pacientes. Para essa modalidade de uso, o SMCG deve ter, preferencialmente, leitura cega. As principais indicações desse exame são: HbA1c discrepante de GC (nesses casos, também é aconselhável dosar a frutose, pois pode tratar-se de condição que altere a hemoglobina ou a 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.²¹ Metanálise de estudos randomizados utilizando SMCG retrospectivo em DM1 demonstrou, de modo geral, que ele não foi mais eficaz do que o AMGC para redução da HbA1c, mas melhorou a detecção da hipoglicemia noturna assintomática.²²

O SMCG de forma mantida pode ser utilizado em pacientes usuários de insulina, geralmente do tipo 1, em esquema basal-*bolus*, para guiar o uso de insulina. Nesse 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 minutos no monitor, incluindo setas que demonstram se a GC está caindo ou subindo e em qual velocidade (1, 2, 3 ou mais de 3 mg/dL/minuto para mais ou para menos), gráficos que indicam o comportamento da glicose ao longo do tempo e alarmes para hipo e hiperglicemia. De modo geral, saber a tendência da glicemia é tão importante quanto conhecer seu número absoluto. Essas informações podem reduzir o tempo de exposição à hiperglicemia, prevenir hipoglicemias, reduzir amplas flutuações da glicemia e modificar comportamentos por parte dos pacientes.^{18,23} 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 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, assim, dois aparelhos na cintura do paciente. Além disso, os dados do sensor podem ser utilizados na calculadora de *bolus* inserida na bomba, para correção das glicemias.

Um grande estudo prospectivo comparando esquema basal-*bolus* com e sem SMCG 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 tratamento (tempo de uso do sensor durante o período de estudo). A falta de adesão foi um importante fator limitante para o sucesso do tratamento em populações mais jovens.^{15,24} 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.²⁵

É importante lembrar que nem todos os pacientes com DM1 são candidatos ao uso do SMCG como parte do tratamento. Além de ser um procedimento caro, requer grande ade-

são, motivação e conhecimento acerca do DM. Para seu início, paciente e família devem ser esclarecidos sobre os procedimentos a serem seguidos e sobre a necessidade contínua de medir GCs. Atualmente, o uso de SMCG pode ser recomendado a pacientes com DM1 que demonstrem adesão satisfatória ao tratamento, a fim de reduzir a HbA1c em casos selecionados (boa motivação, boa adesão e incapacidade de atingir HbA1c < 7%), assim como a casos de hipoglicemias frequentes ou assintomáticas e noturnas. Também pode ser útil em casos de glicemia lábil, bem como para gestantes, atletas, pacientes com neuropatia autonômica e 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 todas as situações, ele deve ser indicado apenas àquelas em que o controle glicêmico adequado (sem hiper ou hipoglicemias significativas) não foi obtido com nenhum dos 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.

Ressalte-se, ainda, que o método apresenta limitações, como o atraso de 10 a 15 minutos em relação às GCs; ademais, pode subestimar hipoglicemias, tem incidência de erro em torno de 15%, é de alto custo e ainda não acompanha protocolos definidos para ajuste de dose de insulina com base nos resultados obtidos em tempo real. Mesmo em usuários de sistema de infusão subcutânea de insulina acoplado ao SMCG (ao menos nos modelos disponíveis comercialmente no meio clínico), não há comunicação total entre a medida de glicose e a aplicação de insulina. Dessa forma, é necessário que o paciente seja treinado para realizar os ajustes necessários no seu tratamento com os resultados obtidos, o que pode ser bastante complexo. Em 2014, foi lançada no mercado nacional uma bomba de insulina que funciona com o sensor de glicose (*sensor augmented insulin pump*), podendo ser programada para suspender a infusão de insulina automaticamente quando a glicemia intersticial medida pelo sensor alcançar determinado nível pré-programado. Caso não haja nenhuma ação pelo paciente, a suspensão dura 2 horas, então a bomba reinicia sua função. Já em 2017, foi inserido no mercado um sistema que prediz a hipoglicemia (sempre com o uso contínuo do sensor) e desliga a infusão de insulina quando há risco de hipoglicemia. O sistema religa quando a glicose encontra-se fora do limite de risco, ficando menos tempo sem receber a insulina do que o modelo anterior.

De acordo com o exposto, observa-se que o SMCG representa um importante avanço, mas ainda é uma tecnologia em evolução, com muitos aspectos a serem aprimorados ao longo dos próximos anos. De qualquer modo, com os dados disponíveis, o SMCG apresenta as seguintes vantagens:

- Possibilita a melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1 e DM2 que estejam motivados a usá-lo durante a maior parte do tempo;
- Identifica tendências de hiper ou hipoglicemias não detectadas apenas com o AMGC;
- Proporciona liberdade aos pacientes;
- Facilita decisões terapêuticas compartilhadas com a equipe de saúde;
- Conscientiza o indivíduo com DM sobre o impacto de aspectos comportamentais na glicemia (alimentação, exercí-

cios, estresse etc.), podendo incentivá-lo a mudar hábitos e a cuidar da saúde.

O SMCG tem beneficiado amplamente indivíduos com diabetes. Muitas barreiras ao seu uso, contudo, ainda persistem, mas têm sido, aos poucos, superadas. A melhoria da acurácia, a aprovação do uso de sistemas de insulina com sensor e a autointerpretação dos dados poderão reduzir essas barreiras e ampliar a aceitação ao uso do SMCG.²⁶

Têm-se desenvolvido, também, diversos tipos de sensores de glicose não invasivos, sem utilização de sangue capilar. Entre eles, verificam-se os sensores de luz na polpa digital, que utilizam tecnologia para medir a glicemia nos dedos, como é feito nas oximetrias. Outros tipos são: sensores com nanopartículas em tatuagens, sensores que medem a glicose nos olhos (como se fossem lentes de contato), sensores de respiração, bem como sensores invasivos e/ou intravasculares, que medem de maneira contínua a glicemia em unidades de terapia intensiva, com extrema acurácia e precisão.²⁷ A seguir, apresenta-se o sistema *flash* de monitoramento da glicose.

Sistema *flash* de monitoramento da glicose

No final de 2014, foi lançado no mercado europeu o sistema *flash* (FGM), posteriormente inserido (em 2016) no mercado brasileiro. Trata-se de um sensor de glicose que não necessita de calibração, dura 14 dias e pretende ser um substituto das GCs. Essa nova tecnologia para medida da glicose utiliza glicose oxidase (como todos os outros) e o elemento ósmio como transmissor de eletricidade, que será convertida

em glicemia no eletrodo. Esse componente não utiliza oxigênio e pode ser calibrado uma única vez na fábrica, garantindo pelos 14 dias a precisão (Mard de 11,3%) e a acurácia dos dados, sem calibrações constantes pela GC.

Para a leitura da glicemia, o paciente deve “escanear” ou passar o leitor por cima do sensor (que deve ser inserido no braço). Não há alarmes, pois não é um sensor em tempo real. O sistema *flash*, resistente à água, mede a glicemia intersticial a cada minuto, mas acumula números de 15 em 15 minutos. Seu *lag time* é de 4,5 minutos em virtude da atualização dos algoritmos. O sensor no braço deve ser lido no mínimo a cada 8 horas, pois sua memória é perdida após esse tempo. A memória acumulada no leitor é de até 3 meses. No leitor, o paciente pode verificar diversos dados, como tempo de permanência na meta, média da glicemia de 7, 14 e 30 dias, número e tempo de episódios de glicemia abaixo da meta, além de um gráfico das últimas 8 horas com o desvio-padrão (estimativa gráfica de variabilidade glicêmica).

O leitor comunica-se com o computador por um *software* gratuito no qual se forma o gráfico do perfil ambulatorial de glicose (*ambulatory glucose profile*, AGP). AGP é o padrão-ouro de gráfico para análise da média glicêmica, da variabilidade glicêmica (verificada pelo intervalo interquartil de 25º a 75º), dos riscos de hipoglicemia por horário do dia, dos níveis de glicose abaixo da meta inserida (quantidade de vezes e duração) e das glicemias antes e depois das refeições. Estudos recentes demonstram a eficácia e a segurança do uso dessa tecnologia em indivíduos adultos com DM1 ou DM2²⁸ (*Replace Study*), em crianças de 4 a 17 anos de idade (*Beagle Study*),²⁹ em gestantes (*Flips Study*)³⁰ e até em cachorros.³¹ Algumas indicações de uso do sistema FGM encontram-se na Figura 1.

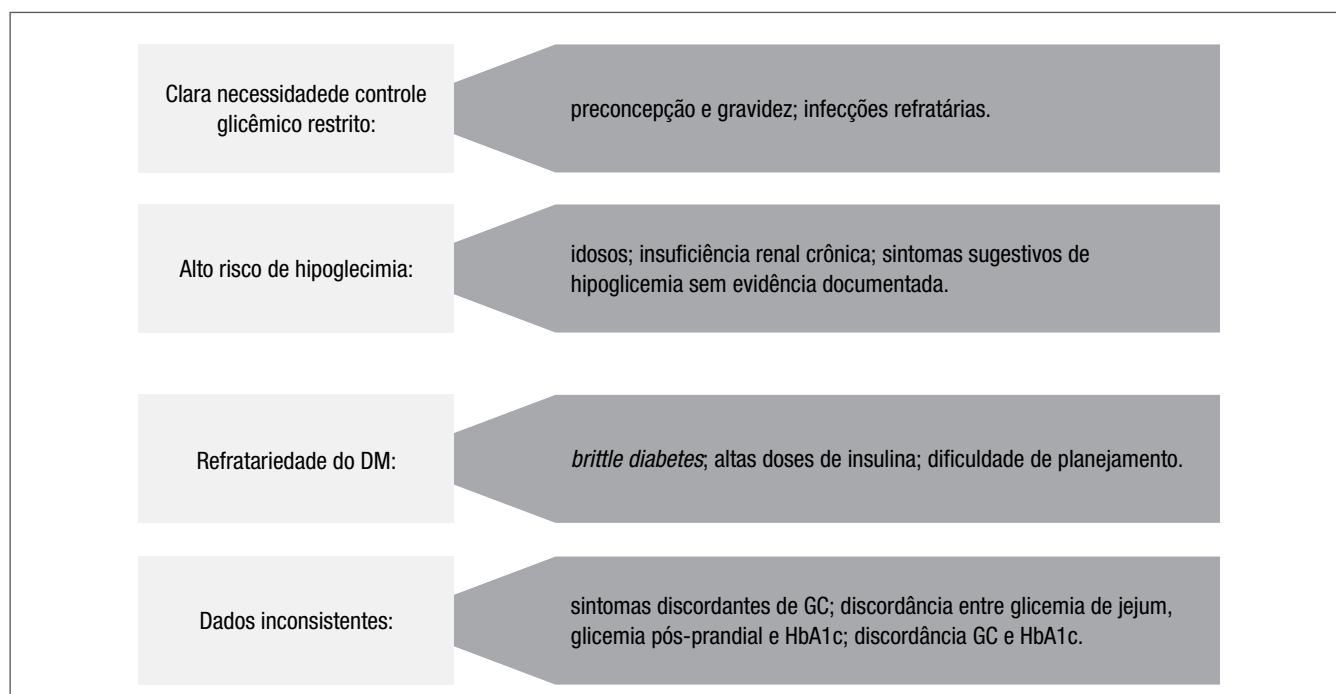


Figura 1. Indicações de uso do sistema FGM com base em consenso.

DM: diabetes *mellitus*; GC: glicemia capilar; HbA1c: hemoglobina glicada.

Fonte: baseada em Matthaei *et al.*; 2014.³²

Controle glicêmico por meio da hemoglobina glicada

No Brasil, já existe a possibilidade de aferição da Hb1Ac por meio de testes *point of care* (POC),³³ ou seja, pela coleta de uma pequena gota de sangue no local do atendimento. Esse tipo de exame encontra-se bem estabelecido do ponto de vista técnico. A Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA), a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) e a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (European Association for the Study of Diabetes, EASD) já o consideram em seus *guidelines*.³⁴ Em algumas situações, o teste facilitaria a tomada de decisão no momento da consulta, sem a necessidade de aguardar semanas ou meses pelo resultado laboratorial. Revisão sistemática e metanálise de 2017 comprova a eficácia e a segurança desse método.³⁵ É importante, nesse caso, a escolha do aparelho a ser usado.

Vários autores têm estudado novos parâmetros de controle glicêmico. A monitorização glicêmica com a Hb1Ac, por sua vez, ainda permanece o padrão-ouro. Recentemente, métodos têm sido padronizados para a realização desse exame, com características técnicas bem especificadas (*National Glycohemoglobin*

Standardization Program [NGSP] – *Diabetes Control and Complications Trial* [DCCT]). Apesar disso, as limitações da HbA1c são conhecidas (por exemplo: não leva em conta a variabilidade glicêmica nem as hipoglicemias, de maneira geral; recentes alterações de tratamento; resultados falsos em hemoglobinopatias e deficiências de ferro). Finalmente, com o uso do SMCG, novos parâmetros devem ser avaliados:^{36,37}

- Tempo na meta (*time in range*): tempo de permanência, em porcentagem, do indivíduo na meta (em geral, 70 a 180 mg/dL). Se estiver acima de 50%, haverá correlação com a HbA1c < 7%;
 - Condição abaixo da meta: nível 1 (baixo; entre 55 e 70 mg/dL), nível 2 (severamente baixo; < 54 mg/dL) e hipoglicemia severa (necessidade de ajuda);
 - Hipoglicemia: episódios de duração de pelo menos 15 minutos de glicemia abaixo de < 70 mg/dL;
 - Condição acima da meta: nível 1 (alto; entre 180 e 250 mg/dL) e nível 2 (severamente alto; > 250 mg/dL);
 - Variabilidade glicêmica:³⁸ desvio-padrão (DP) e coeficiente de variação (CV);
 - Glicose mediana e HbA1c estimada;
 - Visualização-padrão com AGP modal;
 - Porcentagem de dados adquiridos.
- A Figura 2 apresenta um modelo de relatório.

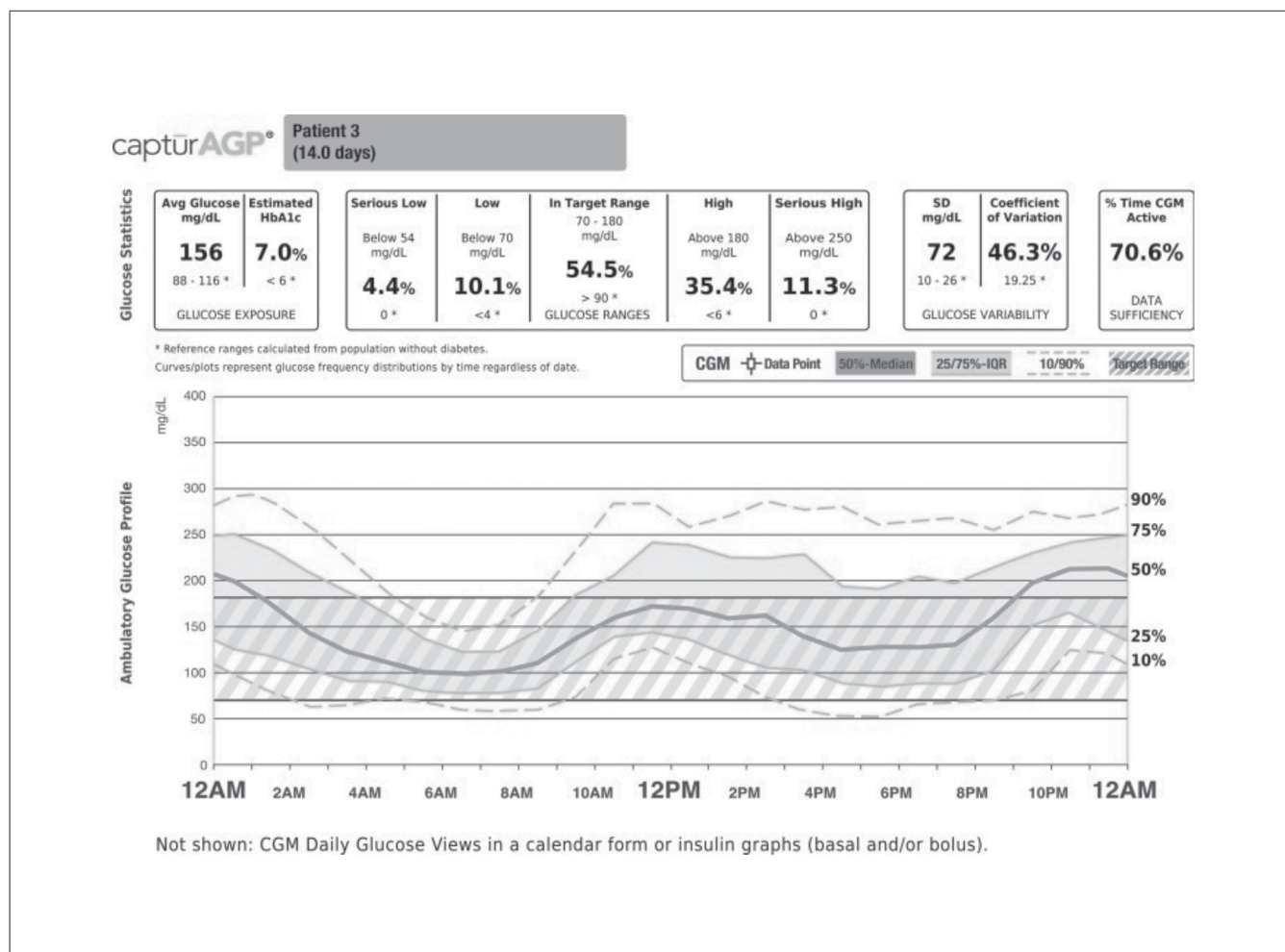


Figura 2. Modelo de relatório.

Referências bibliográficas

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O et al. 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.
2. 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.
3. 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;12(6):560-6.
4. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;25:750-86.
5. 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.
6. Camargo JL, Gross JL. Glico-hemoglobina (HbA1c): aspectos clínicos e analíticos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(4):451-63.
7. Saudek CD, Brick JC. The clinical use of hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(4):629-34.
8. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JJ, Nathan D, Peterson CM et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1761-73.
9. Kalra S, Gupta Y. Ambulatory glucose profile: flash glucose monitoring. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(12):1360-2.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-80.
11. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2000;4(12):i-iv, 1-93.
12. Xing D, Kollman C, Beck RW, Tamborlane WV, Laffel L, Buckingham BA et al. Optimal sampling intervals to assess long-term glycemic control using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(3):351-8.
13. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Scaranna C, Corsi A, Trevisan R. Bolus calculator improves long-term metabolic control and reduces glucose variability in pump-treated patients with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(8):e15-6.
14. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003;26(3):881-5.
15. Montagnana M, Lippi G, Guidi GC, Finlayson AET, Cronin NJ, Choudhary P et al. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. *NEJM*. 2008;359(14):1464-76.
16. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB Jr, Ferrara A, Liu J et al. Self monitoring of blood glucose levels and glycemic control: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med*. 2001;111(1):1-9.
17. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Stevenson RJ, Morris AD. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ*. 1999;319(7202):83-6.
18. Gilliam LK, Hirsch IB. Practical aspects of real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(Suppl 1):S75-82.
19. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015;38(6):971-8.
20. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, Cooper KA, Raghavendhar G, Lee SW et al. Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with guardian and Veo calibration algorithms. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(3):225-31.
21. Joslin Diabetes Center. Clinical guideline for adults with diabetes. [S.l.: s.n.]; 2010.
22. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A 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(7611):132.
23. Fabiato K, Buse J, Duclos M, Largay J, Izlar C, O'Connell T et al. Clinical experience with continuous glucose monitoring in adults. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(Suppl 1):S93-103.
24. Chetty VT, Amulla A, Oduyungbo A, Thabane L. 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;81(1):79-87.
25. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. Star 3 Study Group: effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *NEJM*. 2010;363(4):311-20.
26. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(Suppl 2):S3-13.
27. Skjaervold NK, Solligård E, Hjelme DR, Aadahl P. Continuous measurement of blood glucose: validation of a new intravascular sensor. *Anesthesiology*. 2011;114(1):120-5.
28. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):55-73.
29. Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child*. 2017;102(6):543-9.
30. Scott E, Kautzky-Willer A. Accuracy evaluation of freestyle libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. Leeds, UK: St James's University Hospital, Department of Diabetes and Endocrinology; Vienna, Austria: Medical University of Vienna, Department of Internal Medicine III Division of Endocrinology and Metabolism; 2017.

31. Corradini S, Pilosio B, Dondi F, Linari G, Testa S, Brugnoli F et al. Accuracy of a flash glucose monitoring system in diabetic dogs. *J Vet Intern Med.* 2016;30(4):983-8.
32. Matthaei S, DeAlaiz RA, Bosi E, Evans M, Geelhoed-Duijvestijn N, Joubert M. Consensus recommendations for the use of ambulatory glucose profile practice. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2014;14:153-7.
33. Bode BW, Irvin BR, Pierce JA, Allen M, Clark AL. Advances in hemoglobin A1c point of care technology. *J Diabetes Sci Technol.* 2007;1(3):405-11.
34. Introduction. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1): S1-2.
35. Hirst JA, McLellan JH, Price CP, English E, Feakins BG, Stevens RJ et al. Performance of point-of-care HbA1c test devices: implications for use in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(2):167-80.
36. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(S2):S4-11.
37. Wright LA, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: time in range, hypoglycemia, and other parameters. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(S2):S16-26.
38. Kilpatrick ES. Arguments for and against the role of glucose variability in the development of diabetes complications. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(4):649-65.

Gerenciamento eletrônico do diabetes *mellitus*: uso da tecnologia para melhor controle

Introdução

A partir do final do século XX, aconteceram grandes avanços tecnológicos no tratamento do diabetes. Esses avanços possibilitaram a milhares de pacientes resultados mais promissores no tratamento da doença, facilitando o seu manejo, e um entendimento mais aprofundado das variações glicêmicas e de como tratá-las, contribuindo, assim, para um melhor controle e para a qualidade de vida.

Essas novas tecnologias, em constante desenvolvimento e evolução, buscam o gerenciamento eletrônico do diabetes, resultando em melhora dos níveis glicêmicos, diminuição dos episódios de hipo e hiperglicemia, assim como em facilidade de cálculos e manejo do diabetes, tanto pela equipe de saúde quanto pelo próprio paciente e por sua família.

Dentre as diversas novidades desenvolvidas, recentes aparelhos de medição de glicemia com sistema *flash*, equipamentos de administração de insulina (bombas de infusão), algoritmos que relacionam os dois processos e *softwares* de análise de dados para demonstração de padrões glicêmicos apresentam potencial de melhorar a vida de pacientes diabéticos.

Neste capítulo, serão abordadas as principais novidades do gerenciamento eletrônico do diabetes, bem como o seu uso para o melhor controle da doença, as suas indicações e os benefícios para o tratamento.

Bomba de infusão de insulina

A bomba de insulina, um sistema de infusão contínua (SIC) e subcutânea de insulina, foi desenvolvida nos Estados Unidos da América, onde teve seu uso difundido a partir de 1970. Chegou ao Brasil há cerca de 20 anos e é cada vez mais conhecida e prescrita.

O objetivo da terapêutica com o SIC de insulina, mais comumente chamado de bomba de infusão de insulina, é simular o que ocorre no organismo do indivíduo sem diabetes, mantendo a liberação de insulina durante 24 horas, para tentar obter níveis normais de glicose entre as refeições e liberar insulina nos horários de alimentação. Assim, diversos fatores vêm contribuindo para o aumento do seu uso, incluindo foco nos desfechos favoráveis da terapia insulínica intensiva, preferências do paciente, tecnologias cada vez mais confiáveis, além da redução do risco de hipoglicemias graves observada com o sistema.

A bomba de infusão de insulina é um dispositivo mecânico com comando eletrônico, do tamanho de um *pager*, pesan-

do cerca de 80 a 100 g, que possui um reservatório de insulina e um cateter pelo qual ocorre infusão da substância no tecido subcutâneo do paciente. É colocada externamente ao corpo, presa na cintura ou pendurada por dentro da roupa com o auxílio de estojos, cliques ou suportes. Ela deve ser usada ao longo das 24 horas do dia, podendo ser retirada em situações excepcionais por no máximo 2 horas.

Com esse sistema, em vez de receberem múltiplas doses de injeções subcutâneas de insulina de curta a longa duração, os pacientes passam a receber uma infusão subcutânea contínua de análogos ultrarrápidos em forma de microdoses basais ao longo do dia, de acordo com a dosagem previamente definida pelo médico, e *bolus* antes das refeições.¹

Para o cálculo dos *bolus* de insulina, as bombas possuem softwares incorporados ao seu sistema, auxiliando o paciente nesse processo. O médico programa a razão insulina:carboidrato e o fator de sensibilidade do paciente; então, com base nessas informações, associadas ao valor de glicemia capilar, o *software* calcula a dose de *bolus* recomendada. Tal mecanismo de cálculo ajuda o paciente, simplificando a rotina de autocuidado, extremamente necessária aos usuários de bomba de insulina. É importante lembrar que cabe ao paciente indicar à bomba a sua glicemia capilar e a quantidade de carboidratos ingeridos por meio da contagem de carboidratos, para que a bomba apenas auxilie no cálculo, devendo o paciente confirmar e solicitar a liberação da administração dessa insulina em *bolus*. Outro aspecto importante da bomba de insulina é que, ao calcular a dose de *bolus*, o *software* da bomba considera a quantidade de insulina ativa restante de *bolus* anteriores, subtraindo seu valor da dose atual recomendada. Dessa forma, diminui-se a possibilidade de sobreposição de doses e de consequente hipoglicemia. Todas as características positivas dessas novas bombas facilitam o manejo do diabetes.

A liberação de insulina basal durante as 24 horas é automática e feita por meio de uma programação prévia, podendo ser constante ou variável. As bombas de insulina são muito precisas. 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. É possível, ainda, programar diferentes padrões de liberação de insulinas basais, para adaptar-se ao paciente em períodos de maior ou menor necessidade de insulina, como doença, menstruação, exercícios físicos etc.

Algumas bombas de infusão ainda são equipadas com um controle remoto eletrônico para sua operação por tecnologia Bluetooth®, pelo qual se realizam a glicemia capilar, o cálculo

do *bolus* de correção ou de refeição e a liberação de insulina nesses períodos de alimentação e/ou hiperglicemia.

Os atuais sistemas de infusão de insulina também se comunicam com os sensores de monitoramento contínuo de glicose, mostrando, dessa forma, tendências de glicemia e atuando na suspensão de insulina com a hipoglicemia ou com a sua previsibilidade (como descrito a seguir).

Monitoramento contínuo de glicose

As medidas de glicemia capilar compõem um pilar essencial no tratamento do diabetes. Existem, entretanto, limitações nessas tradicionais avaliações da glicose sanguínea, como a dificuldade de adesão do paciente e a verificação, pelo médico, de dados incompletos no diário do paciente, com poucos valores medidos durante o dia e dispersos em anotações irregulares, que acarretam dificuldade de avaliação dos padrões glicêmicos ao longo do dia, além do frequente esquecimento, por parte do paciente e/ou do familiar, do diário glicêmico na consulta com o médico.

Em virtude desses fatores, passaram a ser desenvolvidos sistemas mais confortáveis e precisos para a avaliação contínua de glicemia. Assim, hoje, grande número de equipamentos foi desenvolvido e testado.²

Nesse contexto, desenvolveu-se o sistema de monitoramento contínuo de glicose (*continuous glucose monitoring system*, CGMS). No início, era usado intermitentemente, por médicos, para melhor avaliação do padrão glicêmico do paciente. O CGMS é um tipo de *holter* de glicose (Figura 1).³ Ele mede e registra os níveis de glicose no tecido celular subcutâneo por meio de uma pequena cânula inserida sob a pele (sensor implantado no tecido subcutâneo do paciente), medindo a glicose no fluido intersticial (o que se correlaciona bem com a glicose plasmática).⁴ As informações medidas pelo sensor são transmitidas por um cabo elétrico (em aparelhos mais antigos) ou por ondas (sistema sem fio) para um transmissor do tamanho de uma bomba de insulina que permanece com o paciente.

Os valores de glicose são lidos pelo sensor mediante uma reação eletroquímica da enzima glicose oxidase, que converte a glicose intersticial em sinais eletrônicos, enviados continuamente para o monitor. O monitor capta os sinais a cada 10 segundos e registra a média dos sinais a cada 5 minutos, totalizando 288 medidas ao dia, durante 3 a 5 dias. A amplitude de variação das medidas é de 40 a 400 mg/dL. Nos primeiros equipamentos desenvolvidos e utilizados, os dados não eram mostrados no visor durante o uso do equipamento.

Para o funcionamento adequado desse sistema, é funda-



Figura 1. CGMS® Gold™.

Fonte: <http://www.medtronicdiabetes.com.br/acerca-do-produto/cgms-system-gold.html>.

mental que os usuários insiram, no mínimo, três medidas de glicemia capilar por dia na memória do monitor para permitir a calibração (em momentos de estabilidade glicêmica). Os pacientes são orientados a manter as atividades diárias normalmente durante o uso do sensor, atentando apenas aos cuidados envolvendo o monitor (traumas etc.). Além disso, devem anotar, em uma espécie de diário, as doses de insulina diárias, os momentos e o conteúdo de alimentações, as atividades físicas e os sintomas, a fim de ajudar na análise e na interpretação das flutuações glicêmicas registradas pelo sensor.

As informações glicêmicas armazenadas no monitor são transferidas para um computador pessoal por meio de *softwares* específicos a cada marca de aparelho. Após o *download* dos registros, os dados ficam disponíveis para análise e interpretação por meio de gráficos, relatórios estatísticos, tabelas e relatório geral, sendo analisados pelo médico.

As medidas apresentadas como gráficos ou tabelas tornam possível a identificação de padrões e tendências de glicose que ocorrem durante as 24 horas do dia, mostrando dados como: glicose média, período de tempo em hipo, normo ou hiperglicemia, glicemia média por intervalos de tempo determinados, além do perfil glicêmico a cada dia. Também é possível perceber o efeito das refeições nos níveis de glicemia das aplicações de insulina ultrarrápidas ou rápidas e o efeito das reações à hipoglicemia e ao exercício físico, além da hipoglicemia da madrugada, quando presente, facilitando, assim, mudanças e ajustes no tratamento tanto dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) como daqueles com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e controle insatisfatório do diabetes.

Sensores de uso pessoal e de medida em tempo real

O monitoramento contínuo de glicose evoluiu para sistemas que apresentam ao paciente as medidas em tempo real, possibilitando o melhor controle do diabetes.

Nesses equipamentos de uso pessoal, os dados são mostrados no visor em um gráfico com o padrão glicêmico proveniente das oscilações registradas a cada 5 minutos, incluindo as taxas e a direção das mudanças nos níveis glicêmicos, por meio de setas para cima ou para baixo, as quais indicam a tendência de elevação ou queda, respectivamente. Essas setas, que permitem saber e calcular a velocidade de variação da glicose, podem ser programadas para emitir alarmes sonoros em caso de hipo e hiperglicemia.

Um exemplo é o Guardian® Real-Time da empresa Medtronic (Figura 2), que funciona com um sensor introduzido sob a pele (pode ser implantado em abdome, nádegas, coxas ou região posterior do braço) e ligado a um transmissor (MiniLink®) que se comunica com o monitor, indicando impulsos transformados em valores de glicose do tecido intersticial a cada 5 minutos.

Quanto a essas informações apresentadas em tempo real aos pacientes, é importante lembrar que pode haver atraso entre as variações glicêmicas sanguíneas e o instante de reconhecimento pelo CGMS, visto que ele avalia a glicose intersticial. Por esse motivo, os pacientes devem ser instruídos a não

utilizar o CGMS somente para avaliação da glicemia, e, sim, para avaliação da tendência de reconhecimento de padrões. É necessário que os usuários façam medidas de glicemia capilar antes de definir o tratamento (*bolus* de alimentação, *bolus* corretivo etc.), principalmente em momentos de hiper ou hipoglicemias, os quais requerem ações imediatas de ajuste e controle. Ademais, assim como nos sensores de uso médico, o funcionamento adequado daqueles de uso pessoal requer fundamentalmente a calibração do monitor com três medidas de glicemia capilar por dia, optando-se sempre por momentos de estabilidade glicêmica.

Embora os dados sejam apresentados em tempo real no



Figura 2. Guardian® Real-Time.

Fonte: diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes prévias

monitor, para permitir a avaliação por parte do paciente, eles também podem ser analisados em gráficos e tabelas no computador. No caso do Guardian® Real-Time, o receptor CareLink® deve ser acoplado ao computador para fazer o *download* das informações. Com isso, a equipe de saúde pode avaliá-las para a tomada de decisão quanto ao tratamento.

Como o CGMS possibilita o ajuste da glicemia de indivíduos com diabetes, ele melhora o controle glicêmico, detectando e reduzindo o risco de eventos hipoglicêmicos e aprimorando, assim, os esquemas de insulinização intensiva, com maior ajuste do índice basal e dos *bolus* de refeição e correção.² Desse modo, podem-se citar como vantagens desses sistemas: melhora nas excursões glicêmicas, redução da duração e da gravidade dos episódios de hipoglicemias e melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1.^{5,6} Esse sucesso está relacionado com a aderência dos pacientes aos sensores.⁴

Uso dos sensores de glicose com bombas de insulina

Atualmente, o CGMS vem sendo bastante usado em associação às bombas de infusão de insulina, com mecanismos crescentes de intercomunicação, desde alarmes para casos de hipo ou hiperglicemias, bem como interrupções da infusão de insulina quando de valores baixos detectados pelo sensor (tecnologias já disponíveis), até um sistema automatizado de liberação automática de insulina, ainda em pesquisa e desenvolvimento (denominado sistema de alça fechada).

As bombas Paradigm® 722 (Figura 3) e Paradigm® Veo™,

da Medtronic, por exemplo, têm a opção de uso com os sensores. Dessa forma, as medidas de glicemia são apresentadas no monitor da própria bomba de insulina. No caso da Paradigm® Veo™, existe, ainda, a função de suspensão automática da infusão de insulina (*low glucose suspend ou suspensão por hipo*). Nesse sistema, as bombas recebem informações do sensor de monitoramento contínuo de glicose e, ao detectar valores glicêmicos muito baixos, suspendem a infusão de insulina por até 2 horas, evitando, assim, hipoglicemias severas.^{2,5} Esses sistemas também disparam alarmes quando há queda rápida das taxas de glicemia (os parâmetros são preestabelecidos na bomba pelo médico), para que o paciente seja alertado e possa realizar a glicemia capilar e as correções necessárias, evitando chegar a uma hipoglicemia severa, principalmente nos casos assintomáticos.

A MiniMed 640G® (Figura 4), mais recente bomba da Medtronic, possui também a tecnologia SmartGuard™. Com base nos valores de glicose enviados pelo sensor, inseridos em algoritmos, essa tecnologia prediz a tendência de baixos níveis glicêmicos, interrompendo automaticamente a infusão de insulina com 30 minutos de antecedência, ou seja, previamente à ocorrência de uma hipoglicemia. Depois, a infusão é automaticamente retomada, quando os níveis retornam aos valores normais.



Figura 3. Paradigm® 722 com MiniLink®.

Fonte: <https://clubedodiabetes.com/2017/07/brasilianos-mais-proximos-do-pancreas-artificial/>



Figura 4. MiniMed 640G®.

Fonte: <https://www.medtronic-diabetes.com.au/pump-therapy/640g>

Sistemas de alça fechada

As bombas de insulina atualmente em uso são consideradas sistemas de alça aberta, nas quais, como citado, o paciente deve decidir quando verificar sua glicemia capilar e o que fazer com essa informação (necessidade de administração do *bolus* de correção, do *bolus* de refeição, de correção das hipoglicemias etc.).

Estudos sobre o sistema conhecido como “pâncreas artificial” vêm ganhando cada vez mais destaque. São os chamados sistemas de alça fechada, ou seja, utilizam as informações vindas do monitoramento contínuo de glicose (leitura da glicemia em tempo real) para, por meio de complexos algoritmos – cálculos realizados por um *software* –, ajustar e liberar automaticamente a quantidade ideal de insulina necessária, sem requerer a intervenção do paciente, como acontece nas bombas atuais, isto é, funcionam essencialmente como um pâncreas artificial.^{7,8} Existem modelos em desenvolvimento que usam apenas insulina, além de outros conhecidos como bi-hormonais, nos quais se utiliza insulina associada a glucagon, que seria responsável por evitar hipoglicemias e contribuir mais ainda para um estrito controle glicêmico.⁹

O sistema de alça fechada tem como objetivo melhorar o controle glicêmico, reduzir o risco de hipoglicemias e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Para isso, enfrenta desafios, como conjugar sensores confiáveis e acurados na medida da glicemia, com a administração de insulina no tempo fisiológico correto, principalmente nos períodos de alterações rápidas da glicose sanguínea (como após refeições ou durante exercícios), além de *softwares* com cálculos precisos e estratégias de abordagem, para que se atinja o controle glicêmico.

Sistemas flash

Um sistema mais recente, e já disponível, para a medida de glicemias é o FreeStyle® Libre Flash Glucose Monitoring System (Figura 5), da empresa Abbott, apresentado como substituto do teste convencional de glicemia capilar, mas com a tecnologia dos sensores de monitoramento contínuo.

O aparelho consiste em um sensor redondo, com cerca de 35 mm de diâmetro, aplicado na região posterior do braço, associado a um monitor de leitura com tela sensível ao toque.



Figura 5. FreeStyle® Libre.

Fonte: <https://www.freestylelibre.com.br/index.html>

Para medir a glicemia com esse sistema, basta aproximar o monitor do sensor. O monitor fará o escaneamento do sensor, captando e mostrando no visor o valor da glicose naquele momento, bem como setas e curva de tendência da glicemia do paciente.

Um mesmo sensor pode permanecer no paciente por 14 dias, não sendo necessárias calibrações com as medidas de glicemia capilar. Dessa forma, a grande vantagem é a redução do desconforto provocado pelas 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 das últimas 8 horas, 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.

Estudos observaram melhora do controle glicêmico, com redução do período de hipoglicemias e melhora da variabilidade glicêmica, bem como satisfação do paciente.¹⁰

Uma desvantagem seria a necessidade de medições habituais da glicemia capilar (pontas de dedo) durante períodos de rápidas variações dos níveis de glicose sanguínea, visto que o sensor recebe dados por meio do fluido intersticial, podendo haver diferenças nas leituras.¹¹⁻¹⁵ Além disso, ao contrário do CGMS, esses aparelhos não possuem alarmes para casos de níveis altos ou baixos de glicose e as medidas são mostradas apenas quando o usuário opta por realizar o escaneamento com o monitor.¹⁰

Análise de dados do CGMS e dos sistemas flash

As medidas glicêmicas (Figura 6) podem ser descarregadas diretamente em um computador, desde que se tenham o *software* e o cabo de conexão, ou verificadas nos aparelhos receptores e armazenadas na internet para, posteriormente, serem vistas pela equipe de saúde. Isso é possível quando o paciente ou um membro da equipe de saúde faz um *upload* dos dados armazenados no receptor mediante um cabo ou uma espécie de *pen drive* especial que se conecta ao computador. O descarregamento dos dados é feito na *home page* do fabricante, a qual pode ser acessada posteriormente pelo paciente, pelo seu médico ou pela equipe de saúde, desde que seja usada a senha autorizada pelo paciente.

É importante que pacientes e profissionais de saúde analisem as informações do CGMS para a tomada de decisão e a melhora do controle glicêmico. A padronização dos relatórios de dados do CGMS seria uma maneira de otimizar as leituras e de torná-las uma ferramenta uniforme na tomada de decisão.

Nesse sentido, foi criado por Mazze *et al.*¹¹ – com desenvolvimento aprofundado pelo Centro Internacional de Diabetes (International Diabetes Center, IDC) – o *Ambulatory Glucose Profile* (AGP; em português: perfil de glicose ambulatorial), um *software* para leitura e análise de dados dos sistemas de monitoramento contínuo. Após coletar os dados, o sistema faz uma análise estatística e gera relatórios que buscam mostrar de modo mais homogêneo, e de fácil compreensão, os perfis de variação glicêmica do paciente. O objetivo do produto é padronizar a análise dos dados provenientes de sistemas de monitoramento contínuo e criar um formato universal, que facilite a interpretação dos médicos e a sua utilização em benefício do paciente, guiando melhorias no tratamento insulínico.

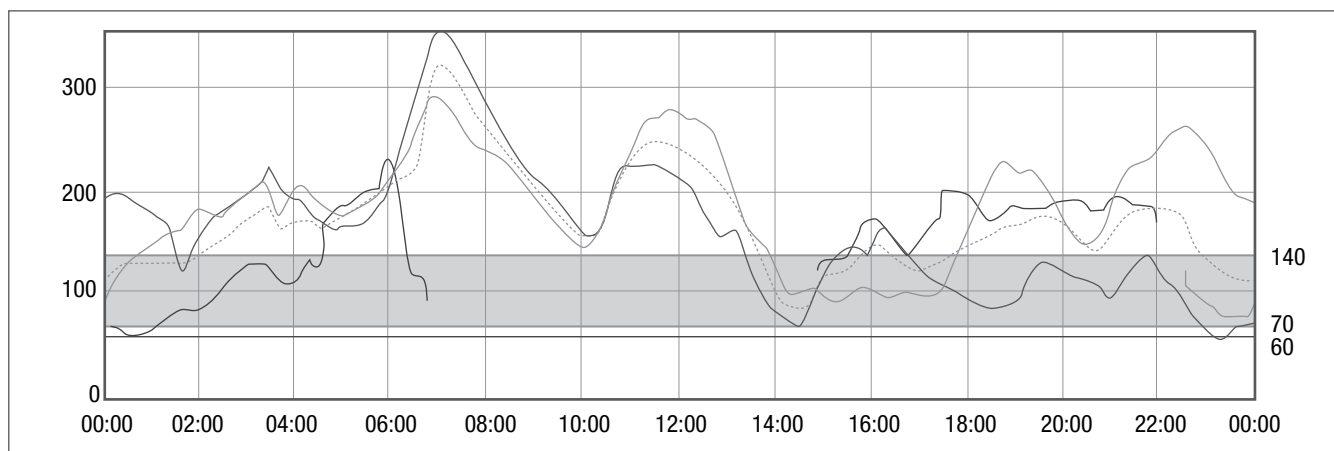


Figura 6. Representação de um dos gráficos de monitoramento contínuo de glicemia, disponível após *download* dos dados. As linhas mais escuras mostram as variações dos níveis glicêmicos em cada dia de uso do sensor nos períodos do dia. A faixa cinza mostra as taxas-alvo de glicose definidas para o paciente em questão.

Fonte: arquivo pessoal

O novo sistema de monitoramento desenvolvido pela empresa Abbott, FreeStyle® Libre, já mencionado, traz o uso do *software* AGP para a leitura dos dados, sendo um avanço no sentido de otimizar as informações geradas pelos sensores, iniciando, assim, essa nova compilação universal de dados, provável tendência dos monitores futuros.¹¹⁻¹⁵

Conclusão

Diversas são as tecnologias que vêm surgindo ou sendo aperfeiçoadas para monitoramento e controle do diabetes. Os sistemas de infusão de insulina surgiram como uma forma inovadora de administração de insulina; atualmente, já se encontram inte-

grados a sistemas de monitoramento contínuo de glicose, inclusive com a suspensão de insulina conforme eventos de hipoglicemia ou de acordo com a sua previsibilidade. O futuro dessa tecnologia são os sistemas de alça fechada, já em estudo e em testes. No contexto do monitoramento glicêmico, os sistemas de leitura de glicose em *flash* também vieram como produtos inovadores, facilitando a leitura das glicemias e podendo substituir a glicemia capilar, sem a necessidade de calibração. Todas essas inovações são ferramentas indicadas para a melhoria do controle glicêmico associada à redução dos episódios de hipoglicemias. A educação pessoal e profissional é indispensável para o melhor aproveitamento das tecnologias disponíveis, bem como para a sua utilização e para a análise adequada dos seus laudos.

Referências bibliográficas

1. Fowler MJ. Diabetes devices. *Clinical Diabetes*. 2008;26(3):130-3.
2. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1231-9.
3. Gross TM, Mastrototaro JJ. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2000;2(1):S19-26.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. *Diabetes Care*. 2012;35(Suppl 1):S11-63.
5. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2006;29(1):44-50.
6. Deiss D, Bolinder J, Rivelin JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using realtime continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2730-2.
7. Hovorka R, Nodale M, Haidar A, Wilinska ME. Assessing performance of closed-loop insulin delivery systems by continuous glucose monitoring: drawbacks and way forward. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(1):4-12.
8. Beck RW, Calhoun P, Kollman C. Challenges for outpatient closed loop studies: how to assess efficacy. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(1):1-3.
9. Trevitt S, Simpson S, Wood A. Artificial pancreas device systems for the closed-loop control of type 1 diabetes: what systems are in development? *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(3):714-23.
10. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.
11. Mazze RS, Lucido D, Langer O, Hartmann K, Rodbard D. Ambulatory glucose profile: representation of verified self-monitored blood glucose data. *Diabetes Care*. 1987;10(1):111-7.
12. Mazze R, Akkerman B, Mettner J. An overview of continuous glucose monitoring and the ambulatory glucose profile. *Minn Med*. 2011;94(8):40-4.
13. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(2):562-78.
14. Matthaes S. Assessing the value of the ambulatory glucose profile in clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2014;14:148-52.
15. Matthaes S, Dealaz RA, Bosi E, Evans M, Geelhoed-Duijvestijn N, Joubert M. Consensus recommendations for the use of ambulatory glucose profile in clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2014;14:153-7.



PARTE 4

Tratamento do diabetes
mellitus: medidas de estilo
de vida

Princípios gerais da orientação nutricional no diabetes *mellitus*

Aspectos básicos da terapia nutricional

O cuidado nutricional em diabetes *mellitus* (DM) é uma das partes mais desafiadoras do tratamento e das estratégias de mudança do estilo de vida.¹⁻⁴ A relevância da terapia nutricional no tratamento do DM tem sido enfatizada desde a sua descoberta, bem como o seu papel desafiador na prevenção, no gerenciamento da doença e na prevenção do desenvolvimento das complicações decorrentes.^{1,5}

O controle metabólico é apontado como a pedra angular do manejo do diabetes, pois alcançar um bom controle reduz o risco de complicações microvasculares e pode, também, minimizar as chances de doenças cardiovasculares.^{6,7} De modo semelhante, melhorar os níveis pressóricos e de lipídios pode ser eficaz na redução de eventos cardiovasculares.^{8,9} Ainda, a ingestão de carboidrato influencia diretamente os níveis de glicose pós-prandial, sendo ele o macronutriente de maior preocupação no manejo glicêmico.¹⁰ Por fim, as escolhas alimentares promovem efeito direto sobre o equilíbrio energético e, por conseguinte, sobre o peso corporal e sobre os níveis pressóricos e de lipídios plasmáticos.

Evidências científicas demonstram que a intervenção nutricional tem impacto significativo na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) no diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e no diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), após 3 a 6 meses de seguimento com profissional especialista, independentemente do tempo de diagnóstico da doença.^{11,12} Além disso, quando associado a outros componentes do cuidado em DM, o acompanhamento nutricional pode favorecer ainda mais os parâmetros clínicos e metabólicos decorrentes de uma melhor aderência ao plano alimentar prescrito.^{5,12-14}

A abordagem do manejo nutricional não deve ser somente prescritiva, mas apresentar caráter mais subjetivo, de olhar comportamental, colocando o indivíduo no centro do cuidado. Esse enfoque considera a disposição e a prontidão do paciente para mudar, possibilitando, por conseguinte, adaptar as recomendações às preferências pessoais, em uma tomada de decisão conjunta.²

Ao contrário do DM1, que não pode ser evitado, o DM2 pode ser retardado ou evitado por meio de modificações do estilo de vida, que incluem alimentação saudável e atividade física. O alerta mundial para a prevenção do DM2 é reforçado pelo substancial aumento da sua prevalência nas últimas décadas. Apesar de a suscetibilidade genética parecer desem-

penhar um papel importante na ocorrência de DM2, a atual epidemia provavelmente reflete mudanças prejudiciais do estilo de vida, como aumento da ingestão energética e redução da prática de atividades físicas, o que, em associação com sobrepeso e obesidade, parece exercer papel preponderante no surgimento da doença.¹⁻⁴

As recomendações para o gerenciamento nutricional do DM têm como base a melhor evidência científica disponível, a qual se encontra aliada com a experiência clínica, com publicações periódicas por sociedades científicas internacionais e nacionais. Nesse sentido, os guias da Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA), da Diabetes UK, da Associação Canadense de Diabetes (Canadian Diabetes Association, CDA) e do Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), sobre o tratamento do diabetes, enfatizam que o alcance das metas de tratamento propostas requer esforço da equipe de saúde, que é composta por educadores em diabetes e nutricionista especializado, e do indivíduo com diabetes ativamente envolvido no processo.¹⁻⁴

Segundo definição do Instituto de Medicina (Institute of Medicine, IOM), terapia nutricional é o tratamento de uma doença ou condição por meio da mudança da ingestão de nutrientes ou de todo um alimento.¹⁵ A conduta nutricional direcionada a indivíduos com DM1 e DM2, pré-diabetes e diabetes *mellitus* gestacional (DMG) deve ser definida com base em avaliação e diagnóstico nutricional, para posterior programação das intervenções nutricionais. Acompanhamento e avaliações contínuas apoiam mudanças de estilo de vida em longo prazo, bem como possibilitam analisar resultados e modificar intervenções, quando necessário.¹⁶

Está bem documentado que a abordagem nutricional individualizada requer mudanças no estilo de vida e objetivos que podem resultar em intervenções dietéticas complexas. Para essa individualização, é necessário conhecer alguns aspectos relacionados aos alimentos, como cultura, regionalidade, composição de nutrientes e preparo de refeições. Esse cenário justifica a recomendação do nutricionista como profissional habilitado para implementar intervenções e educação nutricional para indivíduos com diabetes. Paralelamente, esse profissional deve esclarecer os membros da equipe sobre os princípios da terapia nutricional, a fim de obter seu apoio nas implementações e desmistificar concepções.¹

A orientação nutricional tem como alicerce uma alimentação variada e equilibrada cujo foco é atender às necessidades nutricionais em todas as fases da vida. Essa terapia tem como objetivos, ainda, manutenção/obtenção de peso saudável

vel, alcance das metas de controle da glicemia (tanto em jejum como pré e pós-prandial) e adequação dos níveis pressóricos e dos níveis séricos de lipídios, considerando-se o uso de fármacos para prevenir complicações de curto e médio prazos.^{1,3,4,7}

Os profissionais de saúde devem estimular os indivíduos com DM a integrar estratégias de estilo de vida que evitem ganho de peso ou promovam, quando necessário, perda de peso modesta e realista. O aconselhamento deve enfatizar a adoção de hábitos que favoreçam a perda de peso em longo prazo ou a sua

manutenção, com menor foco no resultado da perda de peso.¹⁻⁴

Embora diversos estudos tenham tentado identificar a melhor combinação de nutrientes para indivíduos com DM, uma revisão sistemática mostrou que não há proporção ideal aplicável e que, portanto, macro e micronutrientes devem ser prescritos de forma individualizada.¹⁷ A ingestão dietética em pacientes com DM (Tabela 1) segue recomendações semelhantes àquelas definidas para a população geral, considerando-se todas as faixas etárias.¹⁸

Tabela 1. Composição nutricional do plano alimentar indicado para indivíduos com DM.

Macronutrientes	Ingestão diária recomendada
Carboidratos	Carboidratos totais: 45 a 60% Não inferior a 130 g/dia
Sacarose	5%
Frutose	Não se recomenda sua adição aos alimentos
Fibra alimentar	Mínimo de 14 g/1.000 kcal DM2: 30 a 50 g/dia
Gordura total	20 a 35% do VET
Ácidos graxos saturados	< 6% do VET
Ácidos graxos poli-insaturados	Completar de forma individualizada
Ácidos graxos monoinsaturados	5 a 15% do VET
Colesterol	< 300 mg/dia
Proteína	15 a 20% do VET
Micronutrientes	Ingestão diária recomendada
Vitaminas e minerais	As mesmas recomendações da população sem diabetes
Sódio	Até 2.000 mg

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; VET: valor energético total (considerar as necessidades individuais, utilizando parâmetros semelhantes aos da população não diabética, em todas as faixas etárias).

Educação nutricional em diabetes

A educação voltada para a autogestão do DM é o processo de facilitação de conhecimentos, habilidades e capacidades necessárias para o autocuidado da doença. Os objetivos globais da educação em DM, com relação ao indivíduo, são: apoiar a tomada de decisão, orientar o autogerenciamento e a resolução de problemas, bem como promover a colaboração ativa entre paciente e equipe de saúde, a fim de melhorar os resultados clínicos, o estado de saúde e a qualidade de vida de maneira eficaz em termos de custos.¹

É preciso aplicar um estilo de comunicação centrado no paciente, que incorpore as suas preferências, avaliando-se, ainda, seu grau de alfabetização e as barreiras culturais que podem influenciar esse cuidado.⁴ O grau de alfabetização do paciente tem impacto significativo sobre a sua capacidade de autogestão; quando ela é deficitária, existe um risco maior de resultados negativos no tratamento*.¹⁹

A Associação Americana de Educadores em Diabetes (American Association of Diabetes Educators, AADE) relata

que a construção de comportamentos saudáveis é apropriada para um programa de autogerenciamento da saúde, servindo como base para que indivíduos com a doença incluam uma alimentação saudável em seu estilo de vida, como parte do autocuidado. Essa construção apoia mudanças dietéticas e a prática de atividade física, com o objetivo de promover a perda ou a manutenção do peso. Conscientizar o paciente da importância de um planejamento alimentar balanceado deve ser prioridade em todos os programas voltados a indivíduos com DM.²⁰

Indivíduos com DM, tipos 1 e 2, e seus familiares devem ser inseridos em programas de educação nutricional desde o diagnóstico, com abordagem sobre a importância do autocuidado e da independência quanto a decisões e atitudes ligadas à alimentação e ao controle metabólico (B).² Por meio desse conhecimento, o indivíduo com DM poderá compreender a importância e a influência dos alimentos na homeostase glicêmica, bem como estar ciente da prevenção de complicações.^{20,21}

Estratégias educacionais incluem atividades em grupos operativos, oficinas e palestras. A alimentação está diretamente relacionada a questões psicossociais e culturais; é necessário, portanto, inserir considerações pertinentes no processo educativo (C).²¹

* Cavanaugh *et al.*; 2009¹⁹ *apud* Royal Australian College of General Practitioners; 2016.⁴

Prevenção do diabetes mellitus tipo 2

O DM2 é uma das principais doenças crônicas que podem ser evitadas por meio de mudanças no estilo de vida e intervenção não farmacológica. Estudos epidemiológicos e intervencionistas sugerem que a perda de peso é a principal forma de reduzir o risco de diabetes. O alerta mundial para a prevenção do DM2 é reforçado, como mencionado, pelo substancial aumento da sua prevalência nas últimas décadas.

A evidência mais relevante para a prevenção do DM2 pertence ao Diabetes Prevention Program (DPP).²² Os principais objetivos da intervenção intensiva, comportamental e de estilo de vida do DPP resumem-se em alcançar e manter no mínimo 7% de perda de peso e 150 minutos de atividade física por semana, semelhantemente à intensidade de uma caminhada rápida. No programa, cada quilograma perdido esteve associado a uma redução de 16% do risco de DM2.²³ Estabeleceu-se a meta de redução de peso de 7% por ser um valor factível e possível de manter. Os participantes foram encorajados a atingir essa meta durante os primeiros 6 meses da intervenção, com perda de peso estimada em 0,5 a 1,0 kg por semana.²³

Considerando que hábitos alimentares saudáveis devem ser incentivados, existem evidências de que alguns alimentos têm impacto positivo na prevenção do DM2. Alguns estudos sugerem que os cereais integrais podem ajudar a prevenir o DM2. A maior ingestão de nozes, frutas vermelhas, iogurte, café e chá está associada a risco reduzido de diabetes. Por sua vez, o alto consumo de carnes vermelhas e bebidas açucaradas relaciona-se a um risco aumentado de desenvolvimento de DM2.¹

O consumo de iogurte (80 g/dia) apresentou relação não linear inversa com o DM2, indicando risco 14% menor para o seu desenvolvimento.²⁴ Muitas evidências epidemiológicas e ensaios clínicos demonstram que a dieta do Mediterrâneo desempenha papel importante na prevenção do DM2. A adoção dessa dieta está diretamente relacionada com a diminuição da obesidade abdominal e pode ser determinante na redução da resistência à insulina e das inflamações.²⁵

Não existe uma estratégia alimentar universal para prevenir o diabetes ou retardar o seu início, uma vez que a individualidade bioquímica deve ser considerada. Em associação com a manutenção do peso corporal e com uma alimentação saudável (caracterizada por ingestão maior de grupos de alimentos geralmente recomendados para a promoção da saúde, particularmente aqueles à base de plantas, e ingestão menor de carne vermelha ou um padrão alimentar mediterrânico rico em azeite, frutas e legumes, incluindo cereais integrais, leguminosas e frutas *in natura*, produtos lácteos com baixo teor de gordura e consumo moderado de álcool), a melhor estratégia para diminuir o risco de diabetes, especialmente se as recomendações dietéticas levam em conta as preferências individuais, permitindo, assim, a adesão ao tratamento nutricional a longo prazo.²⁶

Balanço energético

O controle do peso corporal é importante para todas as pessoas, independentemente do tipo de DM. Os programas de intervenção relacionados com a mudança do estilo de vida devem ser intensivos e ter acompanhamento frequente para diminuir significativamente o peso corporal e melhorar os indicadores clínicos.¹

Reduzir a ingestão de calorias e modificar o estilo de vida podem beneficiar adultos com sobrepeso ou obesos com DM2 e, também, aqueles em risco de desenvolver diabetes (A). Foi demonstrado que a redução moderada de peso, definida como a redução sustentada de 5% do peso corporal inicial, melhora o controle glicêmico e ameniza a necessidade de medicamentos que diminuem a glicose. A perda de peso pode ser obtida com programas de estilo de vida que atingem um déficit energético de 500 a 750 kcal/dia ou proporcionam 1.200 a 1.500 kcal/dia para mulheres e 1.500 a 1.800 kcal/dia para homens, ajustados ao peso corporal inicial do indivíduo. Para muitos obesos com DM2, a perda de peso de 5% promove resultados benéficos quanto a controle glicêmico, lipídios e pressão arterial, sendo a perda de peso sustentada de $\geq 7\%$ a ideal^{**}.²⁷

Macronutrientes

Carboidratos

Não existem evidências que estabeleçam uma proporção específica de carboidratos para indivíduos com diabetes. As recomendações desse macronutriente são semelhantes às definidas para a população geral.¹⁻⁴

Alguns estudos indicaram melhora do controle glicêmico e da sensibilidade à insulina ao comparar dietas com baixa e alta concentração de carboidratos, reforçando que dietas com baixo teor desse nutriente podem ser benéficas.²⁸⁻³¹ Outros estudos, porém, não verificaram diferença significativa no controle glicêmico de indivíduos em dieta reduzida de carboidratos em comparação com níveis de ingestão de carboidrato mais elevados.³²⁻³⁴ Apesar dos resultados inconclusivos de diversos estudos, tem-se por consenso que a monitoração da quantidade de carboidratos das refeições é estratégia útil para melhorar os níveis glicêmicos pós-prandiais.³⁵

Diversos estudos ainda evidenciam que adequadas concentrações de carboidratos melhoram a sensibilidade à ação da insulina. Vale destacar que a Organização Mundial da Saúde (OMS) não recomenda concentrações inferiores a 130 g/dia, por ser uma importante fonte de substrato energético cerebral.⁵

O recente estudo PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) avaliou a associação dos macronutrientes com as doenças cardiovasculares e encontrou associação entre a ingestão excessiva de carboidratos e um maior risco de mortalidade. Contudo, destaca-se que a média de consumo de carboidratos desse grupo era elevada (67,7% a 77,2% do VET) e, também, não foi avaliado o tipo de carboidrato consumido.³⁶

** Franz *et al.*; 2015²⁷ *apud* American Diabetes Association; 2017.¹

Embora a literatura sobre índice glicêmico (IG) e carga glicêmica (CG) em indivíduos com diabetes seja controversa em determinados aspectos, reduções de HbA1c de 0,2 a 0,5% foram demonstradas em alguns estudos, após a inclusão de dietas com baixo IG.^{17,37} Nesse sentido, algumas sociedades recomendam especificamente o uso de dietas de baixo IG como estratégia primária para o melhor controle do diabetes.^{2,4} No entanto, ainda em razão da complexidade dos dados disponíveis, muitas vezes é difícil discernir o efeito independente da fibra em comparação com o IG sobre o controle glicêmico ou outros resultados.^{10,17,38} Apesar disso, é consenso que a qualidade e a quantidade dos carboidratos consumidos afetam a resposta glicêmica e, também, que a observação do IG e da CG pode trazer benefícios adicionais quando o total de carboidratos da refeição é contabilizado (B).^{1,3}

Para diminuir a resposta glicêmica da ingestão dietética, alimentos com alto IG podem ser substituídos por alimentos de baixo IG, sobretudo quando consumidos de maneira isolada.

Os açúcares livres referem-se aos monossacarídeos (glicose, galactose frutose) e aos dissacarídeos (sacarose ou açúcar de mesa) adicionados a alimentos e bebidas, estando naturalmente presentes no mel, nos xaropes e nas frutas. Pesquisas demonstram que a substituição de sacarose por amido (até 35% do valor energético) pode não afetar o controle glicêmico e os níveis lipídicos.¹⁰ Como, entretanto, as preparações com sacarose são geralmente hipercalóricas, a substituição, quando realizada, deve ser cuidadosa.

Sacarose e alimentos contendo sacarose não são proibidos para indivíduos com diabetes, uma vez que não aumentam a glicemia mais do que outros carboidratos, quando ingeridos em quantidades equivalentes. Dessa forma, a sacarose pode ser inserida no contexto de uma alimentação saudável. No entanto, se adicionada à refeição, deve ser substituída de outras fontes de carboidratos e compensada com doses adicionais de insulina (A).^{1,3,39}

Como mencionado, quando do consumo de preparações que contenham sacarose por indivíduos com sobrepeso e obesidade, vale ressaltar que elas podem ter altas concentrações calóricas. Nesse sentido, a OMS recomenda, desde 2015, que a ingestão de sacarose não ultrapasse 5% do valor energético total (VET) diário. Destaca-se que a recomendação de até 10% de sacarose/dia é o mínimo para beneficiar a saúde. No entanto, reduzir essa porcentagem para 5% parece proporcionar efeitos positivos adicionais. A recomendação pretende limitar, também, o consumo de açúcares ocultos em alimentos industrializados, responsáveis por inúmeros problemas de saúde, como obesidade, excesso de peso e cáries, tendo sido determinada com base na análise de dados científicos mais recentes que mostram a relação entre açúcar e peso corporal. Segundo pesquisas, crianças que consomem muitas bebidas açucaradas são mais propensas a excesso de peso do que aquelas que as consomem em pouca quantidade; essas pesquisas são apoiadas, ainda, por evidências que demonstram maiores índices de cárie dentária quando o consumo de açúcares livres é superior a 10% da energia total diária. Para a OMS, é preciso adotar políticas públicas que estimulem hábitos alimentares mais saudáveis, que promovam mudanças na rotulagem de alimentos e que regulem a comercialização de produtos alimentares e bebidas não alcoólicas ricos em açúcares.³⁹

A diminuição da sacarose pela indústria alimentícia não deve ser sinônimo de um aumento expressivo de edulcorantes e outros aditivos em produtos industrializados. A preferência por alimentos *in natura*, e minimamente processados, e a moderação no consumo de alimentos processados e ultraprocessados devem ser prioridades para toda a população, com ou sem diabetes.⁴⁰

Quanto aos princípios da alimentação saudável deliberados pelas sociedades científicas, é consenso a importância de incentivar o consumo de carboidratos a partir de vegetais, frutas, grãos integrais, legumes e produtos lácteos, evitando-se fontes de carboidratos que contenham altas concentrações de gorduras, açúcares e sódio.^{1-4,40}

Fibras

Algumas fibras dietéticas podem atenuar a resposta à insulina e, assim, auxiliar na prevenção do 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.⁴¹⁻⁴³

As fibras consumidas atuam de maneira diversa no controle do diabetes. As solúveis apresentam efeitos benéficos na glicemia e no metabolismo dos lipídios, enquanto as insolúveis agem contribuindo para a saciedade e para o controle de peso. Além disso, ambas atuam na preservação da saúde intestinal.^{41,42} As fibras são encontradas nos vegetais, principalmente em folhas, talos, sementes e bagaços. As principais fontes alimentares são frutas, verduras, legumes, farelo de aveia e de cevada, semente de linhaça, além de leguminosas como feijão, ervilha, grão-de-bico e lentilha.¹² O consumo de três ou mais porções de cereais integrais é indicado para o alcance da recomendação (B).⁴

Estudos evidenciam que a adição de fibra solúvel à rotina alimentar, em produtos como aveia, feijões, cevada, *psyllium*, entre outros, auxilia no retardo do esvaziamento gástrico, contribuindo positivamente para o controle glicêmico pós-prandial (B).⁴⁵ Alguns estudos de coorte demonstram que dietas ricas em fibra dietética estão associadas a menor risco de doença cardiovascular. A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose reforça a evidência de que o consumo de fibras solúveis está associado à redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e do colesterol total (A).⁴⁵ Ademais, estudo realizado para avaliar a suplementação de fibras solúveis em pacientes dislipidêmicos e com diabetes observou que, após 12 semanas de consumo de 44 g de farinha da casca do maracujá, pacientes suplementados tiveram redução dos níveis de glicose ($p = 0,035$).⁴⁶

A escolha de alimentos ou suplementos de fibras permite ao profissional decidir o melhor tipo de fibra e a forma de administração na dieta, tendo em vista a variedade do consumo alimentar da população brasileira. Devido aos efeitos benéficos e cientificamente comprovados do consumo de fibras, as associações canadense e americana de diabetes (CDA e ADA), nas diretrizes de 2015,⁴⁷ recomendaram aumento do consumo de fibras pela população com DM2 (cerca de 30 a 50 g por dia; a recomendação mínima é de 14 g/1.000 kcal), em comparação com a população geral. A Faculdade Americana de Cardiologia (American College of Cardiology, ACC) e a Associação Americana do Coração (American Heart Association, AHA), em 2016, com base em um

padrão alimentar mediterrâneo, indicaram ingestão de fibras entre 27 e 37 g/dia.⁴⁸ O alcance dessa meta pelos pacientes deve ser, entretanto, planejado individualmente, uma vez que muitos não estão habituados ao consumo de fibras, o que pode ocasionar desconfortos gástricos e intestinais.

Lipídios

A recomendação da quantidade total de lipídios para diabéticos 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, portanto, na avaliação individualizada e em padrões alimentares, preferências e metas metabólicas (E).⁴⁹ De acordo com a recomendação do IOM, a ingestão de lipídios deve ser entre 20 e 35% do total de calorias,⁵⁰ com maior oferta de ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados. Como, todavia, essa recomendação não é específica para indivíduos com diabetes, e sabendo-se que o baixo consumo de lipídios e o alto consumo de carboidratos aumentam o risco cardiovascular,⁵¹⁻⁵³ tal prescrição deve ser individualizada e estar de acordo com o perfil metabólico do indivíduo.

A adoção de uma dieta mediterrânea tem sido estudada com o propósito de avaliar o seu impacto na redução do LDL-c. O estudo Prevenção com Dieta Mediterrânea (PREDIMED), realizado na Espanha, demonstrou benefícios significativos, com redução de doenças cardiovasculares, em indivíduos que receberam suplementos, por 5 anos, de azeite extravirgem (50 g/dia) ou nozes (30 g/dia).

De acordo com as diretrizes da ACC e da AHA, a quantidade de ácido graxo saturado, com o objetivo de reduzir o LDL-c em indivíduos com alto risco cardiovascular, deve ser < 6% do total de calorias (A).⁴⁸ A restrição de ácido graxo saturado também pode reduzir as concentrações do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), mas, em razão de sua efetividade em reduzir as concentrações de LDL-c, segue-se essa recomendação. O ácido graxo saturado, em quantidade reduzida, pode ser substituído por ácido graxo mono ou poli-insaturado, com resultados positivos sobre o HDL-c em alguns pacientes.

No estudo PURE, a análise da substituição isocalórica de 5% de carboidratos por gorduras observou que as poli-insaturadas reduziram a mortalidade total e as mortes por doença não cardiovascular. Porém, o estudo não qual era o consumo prévio desse ácido graxo na população estudada.³⁶ Não há evidência suficiente que corrobore uma diminuição do LDL-c provocada pela redução do consumo de colesterol dietético.⁵⁴ Para indivíduos com diabetes, a recomendação é de < 300 mg de colesterol alimentar/dia, evitando-se ao máximo o consumo de gordura trans.⁴⁹ A atualização de 2017 das Diretrizes Brasileiras de Dislipidemia não suportam, com base em evidências recentes, a definição de um ponto de corte para o consumo de colesterol para prevenção da doença cardiovascular.⁵⁵ Algumas fontes de ácidos graxos saturados são carnes gordas, manteiga, óleos de dendê, leites e derivados integrais, *bacon*, torresmo e embutidos (linguiça, salame, presunto, salsicha e mortadela). Gordura hidrogenada vegetal, frituras, tortas industrializadas, bolos, *fast-foods*, pipoca de micro-ondas, sorvete de massa, além de biscoitos salgados, recheados e do tipo *wafers*, são fontes de gordura trans.

Estudos clínicos randomizados, de coorte e revisões sistemáticas mostram que uma dieta rica em ácido graxo monoinsaturado promove o controle glicêmico e reduz marcadores de risco cardiovascular.⁵⁶⁻⁶⁴ Esses 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 seria a substituição das dietas ricas em carboidratos e pobres em lipídios pela dieta mediterrânea, por ser rica em ácidos graxos monoinsaturados.^{49,65}

O consumo de ácidos graxos ômega-3 está associado a uma menor incidência de DM2.⁶⁶ A suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 pode reduzir as concentrações de triacilgliceróis em indivíduos com diabetes^{45,67} e modular sua resposta inflamatória,⁶⁸ além de diminuir a resistência à insulina.⁶⁹ O consumo desse ácido (de fontes como peixes ou suplementos) indica diminuição de riscos cardiovasculares.^{69,70} Recente estudo de coorte observou que o consumo de peixe e de ácidos graxos ômega-3 reduziu a mortalidade por qualquer tipo de doença.⁷¹ 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/dia), os ácidos graxos ômega-3 reduzem os triacilgliceróis e aumentam discretamente o HDL-c, podendo, entretanto, elevar o LDL-c.⁴⁵ De qualquer modo, não há evidências que suportem a suplementação em indivíduos com diabetes (A).

A ADA (2017)¹ indica o consumo de ácido graxo ômega-3 por óleo de peixe (ácido eicosapentaenoico [*eicosapentaenoic acid*, EPA] e ácido docosaenoico [*docosahexaenoic acid*, DHA]) ou oleaginosas (ácido alfa-linolênico [*alpha-linolenic acid*, ALA]) para prevenção de doenças cardiovasculares (B). Existe evidência limitada sobre os efeitos desses ácidos em indivíduos com diabetes.

Proteínas

Não há evidências de que a ingestão proteica usual para a maioria dos indivíduos (1 a 1,5 g por kg de peso corporal/dia), representando 15 a 20% da ingestão total de energia, precise ser modificada para aqueles com diabetes e função renal preservada.¹ A prescrição de proteína deve ser individualizada, considerando-se o diagnóstico nutricional e o controle glicêmico. Além disso, essa ingestão em gramas por kg/dia deve ser mantida ou aumentada com dietas de baixo consumo energético.⁷²

Algumas pesquisas sugerem o aumento da ingestão usual de proteínas para 1,5 a 2 g por kg de peso corporal/dia, ou 20 a 30% da ingestão total de energia, durante o processo de redução de peso em pacientes com sobrepeso e obesos com DM2 e função renal preservada.⁷² Para aqueles com doença renal diabética (com albuminúria e/ou taxa de filtração glomerular reduzida estimada), a proteína dietética deve ser mantida na dose diária recomendada de 0,8 g por kg de peso corporal/dia.¹ Não é indicado diminuir a quantidade de proteína dietética abaixo da dose diária recomendada, pois isso não altera as medidas glicêmicas, as medidas de risco cardiovascular nem o curso da taxa de filtração glomerular.^{73,74}

Em indivíduos com DM2, a proteína ingerida parece aumentar a insulina sem aumentar as concentrações plasmáticas

de glicose. Assim, fontes de carboidratos ricos em proteínas não devem ser consideradas para tratar ou prevenir hipoglicemia.⁴⁹

Micronutrientes

Vitaminas e minerais

A deficiência de vitaminas e minerais é frequente em indivíduos com diabetes.¹ As principais causas são perdas na urina, diminuição da capacidade intestinal de absorção e baixa ingestão dietética.⁷⁵ 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).¹

Estudos mostram benefícios de alimentos funcionais com potenciais efeitos antioxidantes, tais como café, chá, cacau e canela.⁷⁴⁻⁷⁶ Experimentalmente, a modulação do estresse oxidativo por antioxidantes parece ter resultado positivo, mas estudos de intervenção não recomendam suplementação de antioxidante com o único propósito de prevenir o DM2.⁷⁹ Uma alimentação rica em frutas e hortaliças pode proporcionar melhor combinação de antioxidantes.⁸⁰ Ademais, a suplementação rotineira de antioxidantes não é aconselhável pela falta de evidências sobre a eficácia e pela preocupação relacionada com a segurança a longo prazo (A).¹

Em alguns grupos, como idosos, gestantes ou lactentes, vegetarianos restritos ou aqueles em restrição calórica, a suplementação de multivitamínicos pode ser necessária.⁸¹ Outras exceções são feitas ao folato, para prevenção de doenças congênitas, e ao cálcio, para prevenção de doença óssea.

Uma das prováveis causas da neuropatia diabética é a deficiência de vitamina B12.¹ O uso prolongado de metformina pode causar a deficiência dessa vitamina, sendo necessária a suplementação com doses terapêuticas.⁸² 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 sensibilidade à insulina e a sua secreção, bem como a diminuição do estado inflamatório.⁸³ Não há evidências suficientes, todavia, quanto ao benefício da suplementação de vitaminas e minerais em indivíduos com diabetes que não apresentem deficiência desses nutrientes (A).¹

Com relação aos minerais, as deficiências são mais evidentes no metabolismo do zinco e do magnésio. Essas alterações parecem estar relacionadas com aumento das concentrações de HbA1c, progressão do diabetes e complicações.⁸⁴ A suplementação de zinco traz benefícios ao controle glicêmico de indivíduos com DM1 e DM2.⁸⁵ O zinco parece regular a função das ilhotas pancreáticas e promover a homeostase glicêmica.⁸⁶ Indivíduos com diabetes sem deficiência de zinco não apresentam efeitos adicionais da suplementação.⁸⁷ Recente estudo mostrou que a ingestão abundante de óleo de peixe, incluindo ômega-3 e zinco, pode exercer efeitos antiarterioscleróticos por meio do aumento dos níveis séricos de HDL-c.⁸⁸

A depleção crônica de magnésio em DM1 tem sido associada à polineuropatia, e sua suplementação influencia favoravelmente a progressão da doença.⁸⁹ Estudo com diabéticos tipo 1 concluiu que a suplementação de magnésio está relacionada com a redução das frações lipídicas aterogênicas.⁹⁰ Em meta-análise, 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, além de aumentar o HDL-c em pacientes com DM2.⁹¹ A suplementação de micronutrientes não deve ser prática rotineira, pois precisa ser individualizada conforme sua deficiência. De qualquer modo, mais estudos são necessários para comprovar os reais efeitos da suplementação e avaliar possíveis efeitos colaterais (A).¹

Finalmente, suplementos à base de ervas não são recomendados para indivíduos com diabetes⁹² e podem apresentar interações medicamentosas.⁹³ Aqueles disponíveis no mercado não são padronizados e variam em quantidade de ingredientes ativos.

Sódio

Segundo as recomendações da ADA para indivíduos com diabetes, deve-se limitar o consumo de sódio em < 2.300 mg/dia, embora restrição adicional possa ser indicada àqueles com hipertensão arterial e diabetes.⁹⁴ A diminuição da ingestão de sódio (ou seja, 1.500 mg/dia) pode beneficiar a pressão arterial em certas circunstâncias. No entanto, alguns estudos^{95,96} recomendam precaução para a restrição de sódio de 1.500 mg em indivíduos com diabetes.

Uma dieta nutricionalmente adequada, com baixo teor de sódio, deve levar em consideração palatabilidade, disponibilidade e acessibilidade, pensando-se, ainda, na dificuldade do indivíduo em alcançar as recomendações.⁹⁷ De acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, de 2016, o alto consumo de sódio tem relação com o aumento da pressão arterial;⁹⁴ por sua vez, um limite de consumo diário de 2,0 g de sódio está associado à diminuição da pressão arterial.⁹⁸ Sabe-se, no entanto, que o consumo médio de sódio do brasileiro é de 11,4 g/dia.⁹⁹

A fim de testar os efeitos da modificação total da dieta sobre a pressão arterial, foi desenvolvido, como parte de um estudo, o padrão alimentar *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), que enfatiza a importância do consumo de frutas, legumes e produtos lácteos com baixo teor de gordura; considera, ainda, grãos integrais, aves, peixes e nozes, com consumo reduzido de gorduras saturadas e carnes vermelhas.⁴⁹

Bebidas alcoólicas

As mesmas precauções direcionadas à população em geral sobre o consumo de álcool aplicam-se aos indivíduos com diabetes.¹ Bebidas alcoólicas consumidas durante uma refeição, incluindo carboidratos, podem levar, inicialmente, a maiores níveis glicêmicos e insulinêmicos em pacientes com DM2. Dependendo da natureza dos carboidratos na refeição, ou em período de jejum, poderá ocorrer hipoglicemia reativa, que, nos adolescentes, poderá prolongar-se por até 16 horas.¹⁰⁰

O álcool afeta a alimentação e a glicemia, prejudicando o controle do DM2. Como interfere na ação da insulina, dos

secretagogos de insulina e do glucagon, aumenta o risco de hipoglicemia em indivíduos que fazem uso dessas substâncias. Ele pode, também, reduzir os níveis glicêmicos e a consciência de hipoglicemia (o álcool e a hipoglicemia têm efeitos adversos independentes, mas aditivos, sobre a função cognitiva). A redução da ingestão energética, que pode incluir consumo diminuído de álcool (1 g de álcool = 7 kcal), é importante para o controle do peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, como parte da gestão do diabetes.⁴

Para adultos com diabetes, a ingestão diária de álcool deve ser limitada a uma dose ou menos para mulheres e a duas doses ou menos para homens.¹⁰¹ Entende-se por uma dose 150 mL de vinho (uma taça), 360 mL de cerveja (uma lata pequena) ou 45 mL de destilados (uma dose com dosador-padrão), medida equivalente a 15 g, em média, de etanol. Nesses casos, deve ser ingerido com carboidrato durante o consumo da bebida ou antes, sendo necessário, por vezes, ajuste da dose de insulina ou dos secretagogos de insulina. Se exercício físico acompanhar o consumo de bebida alcoólica, em período noturno, a glicemia deverá ser monitorada durante a noite e no dia seguinte.¹

A CDA, por sua vez, recomenda o limite de duas doses diárias e menos de 10 drinques por semana para mulheres e três doses ou menos de 15 drinques por semana para homens. A ingestão de álcool, dependendo da sensibilidade individual e da quantidade, poderá mascarar sintomas de hipoglicemia, reduzir a produção hepática de glicose e aumentar a produção de corpos cetônicos.³ 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.¹⁰² Cada incremento de 10 g de etanol, acima de 30 g/dia, aumenta a pressão sistólica em 1 a 2 mmHg e a diastólica em 1 mmHg. Ingestão alcoólica acima de três doses diárias é relacionada, na população saudável, com elevação da incidência de diabetes em 43%, incluindo alto risco de distúrbios metabólicos, ganho de peso, declínio cognitivo com a idade e prejuízo da saúde óssea. Restrição total de bebidas alcoólicas é indicada aos seguintes grupos de indivíduos com diabetes: adolescentes, gestantes, lactantes, que tenham pancreatite ou hipertrigliceridemia grave, dependentes de álcool e com neuropatia diabética avançada, em virtude dos graves efeitos deletérios.⁴⁴

O profissional de saúde deve discutir o consumo de álcool com seus pacientes, para informá-los do possível ganho ponderal e dos riscos de hipoglicemia.

Contagem de carboidratos como ferramenta nutricional

O monitoramento da ingestão de carboidratos, seja por contagem de carboidratos, seja por estimativa baseada na experiência, continua a ser fundamental para o alcance do controle glicêmico (B).¹⁰³ Indivíduos com DM1, DM2 ou DMG, que aplicam insulina no horário das refeições, podem ser

orientados sobre a necessidade de integrar a administração de insulina ao momento da ingestão de carboidratos. Para aqueles com horários variáveis de refeições e/ou consumo de carboidratos, é importante o aconselhamento sobre a relação entre a ingestão de carboidratos e as necessidades de insulina. Além disso, instruí-los sobre a contagem de carboidratos para o planejamento de refeições pode ajudá-los a modificar efetivamente a dosagem de insulina de uma refeição a outra e melhorar o controle glicêmico.¹

A contagem de carboidratos é uma importante ferramenta no tratamento do diabetes e deve ser inserida no contexto de uma alimentação saudável.¹⁰⁴ Tal estratégia prioriza o total de carboidratos consumidos por refeição, considerando que a quantidade é o maior determinante da resposta glicêmica pós-prandial, porque os carboidratos são totalmente convertidos em glicose, em um período que varia de 15 minutos a 2 horas, enquanto 35 a 60% das proteínas e somente 10% das gorduras passam por essa conversão, em um período de 3 a 4 horas, para as primeiras, e de 3 a 5 horas, para as últimas.⁴⁴

Reconhecida como um método que permite maior flexibilidade nas escolhas alimentares desde a publicação do 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 DM1.¹⁰⁵ A participação de indivíduos com esse tipo de diabetes em programas intensivos de educação, envolvendo insulino terapia e contagem de carboidratos, tende a resultar em melhora do controle glicêmico (A).¹

Dentre os métodos de contagem de carboidratos estão a lista de equivalentes ou substitutos e a contagem em gramas.¹⁰⁶ O método da contagem em gramas possibilita o ajuste das doses de insulina rápida ou ultrarrápida a serem aplicadas antes das refeições com base na quantidade consumida de carboidratos.¹⁰⁵

A maioria dos pacientes necessita de treinamento específico, realizado por nutricionista, a fim de estabelecer a quantidade de carboidratos das refeições, aprendendo a medir e/ou a estimar o tamanho das porções.^{105,107} Para indivíduos em esquema diário de insulina fixo, com tratamento alimentar exclusivo e/ou em uso de antidiabéticos orais, o planejamento de refeição deve enfatizar um padrão de consumo de carboidratos relativamente fixo, tanto em tempo como em quantidade.¹

Indivíduos que consomem refeições contendo mais proteína e gordura do que o habitual também podem precisar fazer ajustes na dose de insulina na hora das refeições para compensar as excursões glicêmicas pós-prandiais tardias^{***}.^{108,109}

Recomendações complementares

O plano alimentar deve assegurar todas as necessidades nutricionais do indivíduo com diabetes, para que ele alcance e mantenha um peso corporal saudável.¹¹⁰ Recomenda-se que o plano seja fracionado em cinco a seis refeições, sendo três principais e duas a três compostas por lanches. Essa recomen-

*** Bell *et al.*; 2015-2016^{108,109} *apud* American Diabetes Association; 2017.¹

dação considera os efeitos benéficos desse plano para todo o corpo (E), com oferta constante de micronutrientes e contribuição para a saciedade.

No preparo dos alimentos, deve-se dar preferência aos grelhados, assados, cozidos no vapor ou até mesmo crus. Alimentos *diet*, *light* ou zero podem ser indicados no contexto do plano alimentar, mas não de maneira exclusiva. É necessário respeitar as preferências individuais e o poder aquisitivo do paciente e da família (C).^{1,40}

Uma abordagem mais simples para o planejamento de refeições, enfatizando controle de porções e escolhas alimentares saudáveis, pode ser uma alternativa eficaz à contagem de carboidratos para alguns pacientes, na melhora do controle glicêmico, especialmente idosos e aqueles com baixo grau de alfabetização.¹

Todos os dias, deve-se assegurar grande variedade de alimentos nutritivos dos grupos alimentares principais, com ingestão abundante de legumes (de diferentes tipos e cores), leguminosas, frutas, cereais (principalmente os integrais), carnes magras, aves, peixes, ovos, leite, iogurte, queijo e/ou seus derivados, principalmente os desnatados. Deve-se limitar a ingestão de alimentos com gordura saturada, álcool e sal/açúcar adicionados. Ainda, é preciso evitar bebidas com adição de açúcares, tais como os refrigerantes, as alcoólicas adoçadas com açúcar, as bebidas de frutas, as vitaminas, as energéticas e as esportivas.⁴

Ciclos de vida e situações especiais

Crianças e adolescentes

O cuidado nutricional de crianças e adolescentes difere daquele do adulto com DM em razão das mudanças na sensibilidade à insulina relacionadas com o crescimento e a maturação sexual. As necessidades de nutrientes para crianças e adolescentes com DM1 e DM2 são similares às de outros indivíduos da mesma idade (B).¹⁰⁵ Planos alimentares individualizados e regimes intensivos de insulina podem fornecer flexibilidade a crianças e 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). Além dos estágios de desenvolvimento e das diferenças fisiológicas associadas à maturação sexual, torna-se essencial considerar a dinâmica familiar para implementação do plano de tratamento do DM1.¹

Até o momento, como não existem recomendações específicas para crianças e adolescentes com DM, sugerem-se, para o plano alimentar, as mesmas características de macronutrientes indicadas na Tabela 1, as quais devem ser adaptadas à faixa etária. Ressalta-se que o objetivo prioritário da conduta nutricional para crianças e adolescentes com DM é manter adequado crescimento e desenvolvimento como base para o controle glicêmico (D).¹

Para alcançar a meta do tratamento em crianças e adolescentes com DM1, cada vez mais vem sendo utilizado o esquema de insulina basal-*bolus*. Nesse tratamento, recomenda-se o uso do método de contagem de carboidratos como estra-

tégia nutricional para individualizar e flexibilizar a ingestão alimentar e obter bom controle glicêmico (A).¹

A glicemia dentro da meta deve ser estimulada, uma vez que a hiperglicemia crônica pode produzir sequelas neurocognitivas em crianças; do mesmo modo a hipoglicemia pode causar danos graves em crianças pequenas (< 6 anos).¹ Assim, a orientação alimentar de quantidades consistentes de carboidratos em horários frequentes (3/3 horas) deve ser priorizada, a fim de evitar alterações importantes na glicemia. No caso de crianças com menos de 6 meses e DM1, indica-se manter o aleitamento materno em frequência regular (E).

Em episódios de hipoglicemia nos quais a criança esteja lúcida, sugere-se o consumo de 15 g de carboidratos de rápida absorção (consulte o tópico *Hipoglicemia* deste capítulo). É muito comum a “premiação” de crianças com biscoitos doces ou chocolates, mas eles não são indicados para corrigir a hipoglicemia pelo alto conteúdo de gorduras, o que pode retardar a absorção do carboidrato, acarretando aumento exacerbado da glicemia horas mais tarde (D). Recomenda-se que a criança leve para a escola, além da merenda, um *kit* com balas macias, mel ou açúcar para consumo em caso de hipoglicemia (E).

Crianças e adolescentes com DM e que já apresentam pressão arterial alterada para idade, sexo e estatura \geq percentil 90 ou hipertensão sistólica ou diastólica \geq percentil 95, confirmadas em pelo menos 3 dias diferentes,¹ devem ser incentivadas à atividade física regular. Em geral, a hipertensão arterial em crianças está associada ao excesso de peso e deve-se aplicar, nesses casos, intervenção nutricional que objetiva, principalmente, o controle do peso e a restrição do excesso de sódio. Recomenda-se alimentação balanceada com macronutrientes (de acordo com a meta do tratamento) e restrição do consumo de produtos processados, ultraprocessados e ricos em sódio (como macarrão instantâneo, biscoitos, salgadinhos, enlatados, embutidos, refeições prontas etc.). Deve-se evitar o uso de molhos e temperos industrializados, além de controlar o sal de adição, sobretudo, com a retirada do saleiro de mesa (D).

Com relação ao monitoramento das dislipidemias, recomenda-se que o perfil lipídico de crianças com 10 anos ou mais seja solicitado logo após o diagnóstico de diabetes (assim que o controle glicêmico estiver restabelecido). Para aquelas que apresentarem valores normais, o perfil lipídico pode ser monitorado a cada 3 a 5 anos.¹ Já para crianças com menos de 2 anos que tenham exame normal e histórico familiar de hipercolesterolemia ou de evento cardiovascular antes dos 55 anos ou com sobrepeso, o exame deve ser realizado anualmente (E). Dados de estudos randomizados com crianças e adolescentes indicam que essa restrição de gordura não interferiu no crescimento e no desenvolvimento normal.¹ Indica-se a substituição de produtos com gorduras trans e/ou ricos em gordura saturada por outros ricos em gordura monoinsaturada e fibras, com incentivo ao consumo de alimentos *in natura* e integrais.

Outras doenças autoimunes podem ocorrer em crianças e adolescentes com DM1 e, por isso, precisam ser investigadas.¹ Uma que necessita de restrição alimentar específica é a doença celíaca, cujas características são: déficit de crescimento, perda ponderal e/ou sintomas gástricos (diarreias, dor abdominal, má absorção e flatulência). O diagnóstico é confirmado por biópsia intestinal, e todo o glúten deve ser re-

tirado do plano alimentar. O paciente com DM1 e diagnóstico de doença celíaca precisa ser encaminhado ao nutricionista para orientação de plano alimentar isento de glúten.¹ Deve-se realizar a substituição dos alimentos com glúten (pães, bolos, macarrão, biscoitos etc.) por outros sem essa proteína, mas que apresentem funções dietéticas similares (D).

Excesso de peso e obesidade têm sido mais comuns em crianças e adolescentes, levando ao aparecimento de síndrome metabólica (SM) e DM2.¹⁰⁵ No Brasil, embora haja poucas pesquisas sobre ambas as doenças em crianças e jovens, um estudo realizado com amostra probabilística de adolescentes, no Rio de Janeiro, identificou alterações metabólicas naqueles que apresentavam maior resistência à insulina e sobrepeso.¹¹¹ O tratamento dietético da SM e do DM2 deve priorizar a modificação do estilo de vida, de maneira a incluir a família no processo de educação alimentar. A meta é a perda ponderal gradativa (sem restrições rigorosas para não prejudicar o crescimento), diminuindo-se o sedentarismo. O incentivo a uma alimentação saudável e a diminuição do consumo de bebidas açucaradas e alimentos ultraprocessados, ricos em gorduras saturadas e sódio, promovem benefícios tanto no controle glicêmico quanto na dislipidemia e na pressão arterial,¹ comumente associados ao DM2 (D).

A alimentação na escola é um importante aspecto da abordagem nutricional de crianças. A merenda escolar deve ter seu horário adaptado ao esquema de insulina utilizado pela criança e não ultrapassar o intervalo de mais de 3 horas da última refeição. No que diz respeito ao tipo de alimento, o ideal é pactuar escolhas saudáveis disponíveis na escola ou levá-las de casa. Pode-se alternar o consumo de sanduíches com pão integral e frios acompanhados por sucos/frutas e o consumo de 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 especificado previamente pelo nutricionista. Nos dias de educação física, pode ser necessário adicionar cotas de carboidratos (por exemplo, frutas) ao lanche para evitar hipoglicemias após a atividade.¹

Gestação e lactação

Gestantes com diabetes devem ser avaliadas, do ponto de vista nutricional, por meio de curvas que considerem idade gestacional, peso atual e estatura.¹¹² Devem receber orientações nutricionais individualizadas, de modo a contemplar as necessidades nutricionais, com base no índice de massa corporal (IMC; kg/m²), na frequência e na intensidade de exercícios físicos, no padrão de crescimento fetal e no ganho de peso adequado ao período gestacional.¹¹³

A distribuição energética deve ser individualizada e basear-se nas recomendações de alimentação saudável, sendo composta por 40 a 55% de carboidratos e 20 a 35% de gorduras.¹⁵⁰ Com relação às proteínas, a ADA considera distribuição aceitável um total de 15 a 20% do VET, priorizando as fontes proteicas de alto valor biológico. A necessidade de vitaminas e minerais e o aporte de fibras (20 a 35 g/dia ou 14 g/1.000 kcal) assemelham-se ao recomendado para gestantes sem diabetes.^{112,114}

No DMG, deve-se dar preferência ao consumo de alimentos de baixo IG. Apesar da controvérsia na literatura, a dieta de baixo

IG tem sido associada a uma diminuição da necessidade de indicação da insulina e, também, a menor ganho de peso ao nascer.¹¹⁵

A adesão a um plano alimentar saudável, atendendo aos princípios de quantidade, qualidade, padrão de refeições e adequação do ganho de peso, é fundamental para o bom controle glicêmico, contribuindo para a incorporação de um estilo de vida apropriado, mesmo após o término da gestação.^{1,112,115}

Para evitar episódios de hiperglicemia, hipoglicemia ou cetose, o VET deve ser distribuído em três pequenas refeições (lanche da manhã, merenda e lanche noturno) e três refeições maiores (desjejum, almoço e jantar).¹¹² No caso das gestantes que fazem uso de insulina, dependendo da rotina alimentar identificada na anamnese, é importante estabelecer um lanche noturno com aproximadamente 25 g de carboidratos complexos, além de proteínas e/ou gorduras, para evitar 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, assim como a indicação de alimentos com baixo teor de gordura e pouco condimentados.¹¹⁶

Para evitar e corrigir a constipação intestinal, deve-se estimular, além da oferta de fibras alimentares, a hidratação com água.¹¹⁷ 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).² A suplementação de outras vitaminas e sais minerais pode ser realizada quando detectadas deficiências nutricionais.¹¹⁴ Adoçantes artificiais (acesulfame-K, aspartame, sacarina, sucralose e neotame) são seguros durante a gestação e podem ser utilizados com moderação.¹¹⁸

O aleitamento materno é recomendado a mulheres com diabetes prévio ou com DMG,¹ sendo vários os benefícios associados ao estado metabólico tanto da mãe quanto do bebê.¹¹⁹ É necessário, entretanto, 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 preciso aumentar o aporte de energia e de proteínas para evitar grandes flutuações glicêmicas. Vale ressaltar que o consumo de carboidratos antes do aleitamento ou durante ele auxilia na prevenção de hipoglicemia.

Idosos

É importante estar atento a ganho ou perda de peso involuntária em idosos, de maneira a prevenir possíveis desvios nutricionais, comuns nos mais velhos, nos quais a desnutrição é mais observada do que o excesso de peso.¹²⁰ Se houver excesso de peso, é interessante reduzir o VET e considerar que as necessidades de energia nessa faixa etária são menores do que em adultos mais jovens; 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 por 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 de agentes secretagogos, de modo a evitar hipoglicemias. Nesse caso, a alimentação precisa ser ajustada aos horários e à intensidade dos exercícios.¹

Atletas com diabetes

A contribuição da atividade física para o controle do diabetes é indiscutível; no entanto, planejada ou não, ela é uma das causas mais comuns de hipoglicemia no indivíduo diabético. Por sua vez, 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.¹²¹

A utilização de energia e resposta glicêmica durante o exercício depende dos sistemas nervoso simpático e endócrino. Enquanto o músculo se contrai, tem-se aumento da captação de glicose pelo músculo esquelético, o qual é normalmente compensado pelo aumento de glicogenólise e gliconeogênese e pela mobilização de ácidos graxos livres e aminoácidos para a energia.¹²² No início da atividade física, e com o aumento da sua intensidade, o corpo utiliza predominantemente o carboidrato como energia, desde que ele 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 obter energia.¹²³

A insulina ajuda a regular a captação de 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 horas após o exercício. Exceção à regra verifica-se no exercício de alta intensidade, que aumenta a produção de catecolaminas, resultando em imediata hiperglicemia.^{121,122}

Hipoglicemia no atleta

Muitos atletas preferem ficar mal controlados para não ter hipoglicemias. O monitoramento frequente – antes dos exercícios, durante (a cada 30 a 40 minutos) a prática e após a atividade física – aumenta a *performance* e a segurança.¹²⁴ Hipoglicemias noturna de insulina são acentuadas quando a atividade física é feita à tarde. Redução na taxa basal noturna de insulina associada com ingestão de 15 a 30 g de carboidrato no lanche noturna de insulina pode atenuar os sintomas de hipoglicemia.¹²⁵ O Quadro 1 apresenta alguns aspectos relevantes do cuidado nutricional de atletas.

Quadro 1. Aspectos nutricionais relacionados com o atleta.

Carboidratos	A recomendação de carboidratos diários nos esportes de <i>endurance</i> é de 6 a 10 g/kg de peso ou mais para atletas de <i>ultraendurance</i> . Já em atividades não <i>endurance</i> , a indicação é de 5 a 6 g de carboidrato/kg de peso. ³
Proteínas	Não existe consenso acerca do melhor horário (antes, durante ou após) e do tipo (caseína e soro do leite). A dose indicada é de 1,2 a 1,7 g/kg de peso. ¹²⁶⁻¹²⁸
Gorduras	É importante salientar que dietas ricas em gordura atrapalham a <i>performance</i> . Recomenda-se 1 g/kg de peso, totalizando 20 a 30% do VET. ¹²⁹
Água	A necessidade de água é baseada em taxa de suor, temperatura ambiente e altitude. Recomenda-se determinar a necessidade de água verificando-se o peso do indivíduo antes e depois da atividade física. Como segunda opção, o atleta pode observar, 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. ¹³⁰
Micronutrientes	Não existem recomendações claras sobre a suplementação de vitaminas e sais minerais para atletas de <i>endurance</i> . Algumas pesquisas sugerem necessidades aumentadas de vitaminas C e E. No caso da vitamina C, indica-se ingestão diária de 100 a 1.000 mg/dia para atletas de alto nível, ¹²⁹ sendo necessários, porém, estudos mais consistentes sobre o tema. A deficiência de ferro é comum em atletas, especialmente mulheres. Para essas atletas de alta <i>performance</i> , sugere-se ingestão diária acima das necessidades normais. Maratonistas, ultramaratonistas, mulheres em idade fértil e vegetarianos devem ter seus exames avaliados frequentemente, para possível suplementação. ¹²⁴

VET: valor energético total.

Ajustes na dose de insulina são altamente recomendáveis. O monitoramento da glicemia e a leitura dos diários alimentares, de atividade física e de glicemias são úteis para avaliar e idealizar a melhor estratégia.

Na atividade física planejada, o momento da oferta do nutriente é importante para maximizar treinamentos e competições. Recomenda-se a ingestão diária de carboidratos para manter o estoque de glicogênio; como vantagem adicional, indica-se, nos dias que antecedem uma competição (5 a 7 dias), o aumento dessa ingestão.¹³¹ Há evidência científica de que a ingestão de proteínas e carboidratos 3 a 4 horas 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 a oferta isolada de carboidrato.¹³⁰ A oferta de

nutrientes antes dos exercícios, durante a prática e após a atividade física é diferente, como abordado nos tópicos a seguir.

Antes da atividade física

A quantidade de carboidratos deve estar relacionada com a glicemia pré-exercício.¹³¹ Sugere-se 0,7 a 1,1 g de carboidrato/kg por hora. Muitas vezes, essa quantidade de carboidratos é dividida para oferta antes da atividade física e durante ela. Se, entretanto, a glicemia estiver baixa, devem ser ingeridos 10 a 15 g de carboidratos ou efetuados ajustes na insulina para prevenir hipoglicemia. Se a atividade física for mais extenuante, os carboidratos dessa refeição podem requerer *bolus* de insulina adicional.¹³²

Durante a atividade física

É amplamente demonstrado que a ingestão de carboidratos durante atividade física com mais de 1 hora de duração é crítica para a *performance*; no entanto, quanto maiores a duração e a intensidade do exercício, maior a necessidade de carboidrato.¹³¹

O profissional deve adequar a oferta desse nutriente de maneira funcional, levando em consideração particularidades de cada prática esportiva e oferecendo opções para facilitar a vida do atleta ou praticante de atividade física.

Após a atividade física

Para a boa recuperação dos músculos e para a diminuição dos episódios de hipoglicemia, é crucial o consumo de carboidrato com proteína após até 30 minutos do término da atividade física.^{132,133} Deve-se fornecer 1 a 1,5 g de carboidrato/kg em relação 4:1 (carboidrato × proteína).

Na atividade física não planejada, o consumo adicional de carboidrato pode ser necessário a cada hora extra de atividade física, preferencialmente aquele de ação rápida, como o encontrado em sucos, água de coco e picolés de fruta comuns.¹²¹

É comum o uso de suplementos para complementar as necessidades nutricionais específicas dos atletas e para auxiliar no desempenho físico. Os suplementos mais utilizados por atletas são: gel de carboidrato, maltodextrina, bebidas isotônicas, vitaminas, aminoácidos de cadeia ramificada (*branch chain amino acids*, BCAA) e *whey protein*, havendo muitos outros disponíveis no mercado. De qualquer modo, não existem, ainda, estudos conclusivos em atletas saudáveis, tampouco em atletas com diabetes, que corroborem o uso regular desses produtos.

É importante reconhecer que o papel da nutrição na atividade física vai além da normalização da 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 é fundamental para evitar a ingestão de carboidratos além da necessidade fisiológica, assim como para reduzir a ansiedade e o receio de uma hipoglicemia durante o exercício. O acompanhamento do nutricionista seria um diferencial para o atleta ou praticante de atividade física que busca segurança e boa *performance* nos esportes.¹²²

Doenças agudas

Hiperglicemia

Nas 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 horas para evitar cetose.¹ A inapetência é comum entre os pacientes internados, e a presença de hiperglicemia pode, equivocadamente, retardar a introdução de terapias de suporte nutricional. A necessidade calórica do paciente hospitalizado com DM varia de 25 a 35 calorias por dia, observando-se a resposta metabólica para

que a glicemia não aumente ainda mais, e o aporte de carboidrato deve ser de, no mínimo, 200 g/dia, adequado a cada situação específica, sendo indispensável o acompanhamento de equipe de nutrição treinada em diabetes (D).¹³⁴

A necessidade proteica encontra-se entre 1 e 1,5 g por kg de peso corporal atual ao dia, sendo esse o limite superior fornecido aos pacientes em estado de maior estresse metabólico (A).¹

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.¹³⁴

No caso dos pacientes em nutrição enteral, a glicemia é influenciada pela quantidade de carboidratos, pela composição da dieta e pela sincronia entre a oferta de carboidrato e o efeito das insulinas. Se houver hiperglicemia, deve-se evitar a hiperalimentação; uma alternativa são as fórmulas para DM com menor proporção de carboidratos (33 a 40%) e maior conteúdo de ácidos graxos e fibras.¹³⁴

Hipoglicemia

Hipoglicemia é a complicação aguda mais frequente em indivíduos com DM1, podendo, entretanto, ser observada naqueles com DM2 tratados com insulina e, menos comumente, em pacientes tratados com hipoglicemiantes orais. Os sintomas podem variar de leves e moderados (tremor, palpitação e fome) a graves (mudanças de comportamento, confusão mental, convulsões e coma).¹³⁵

Outro item a ser pontuado é a falta de reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia, especialmente naqueles pacientes com DM1 de longa data. Treinamento para a identificação de sintomas nesse caso é aconselhado.¹³⁵

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/refrigerante comum ou 1 colher de sopa de açúcar. Se a próxima refeição não acontecer dentro do período de 1 hora, um pequeno lanche deve ser feito imediatamente após o episódio da hipoglicemia.¹³⁵

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 da deglutição, a melhor alternativa é a aplicação de glucagon (deve ser aconselhado ao paciente tê-lo em casa).¹³⁵

É importante prevenir a hipoglicemia para reduzir o risco de declínio cognitivo e outros resultados adversos. Também é importante avaliar cuidadosamente o risco de piora do controle glicêmico e do declínio funcional. Adultos mais velhos correm maior risco de hipoglicemia por muitas razões, incluindo deficiência de insulina, que necessita de terapia com insulina, e insuficiência renal progressiva. Além disso, eles tendem a maiores taxas de déficits cognitivos não identificados, causando dificuldade em atividades complexas de

autocuidado (por exemplo: monitorização da glicose, ajuste das doses de insulina, alimentação correta etc.). Esses déficits cognitivos têm sido associados a um risco aumentado de hipoglicemia; inversamente, a hipoglicemia grave tem sido associada a um risco aumentado de demência. Os eventos hipoglicêmicos devem ser cuidadosamente monitorados e evitados, enquanto os alvos glicêmicos e as intervenções farmacológicas podem precisar de ajustes para acomodar as necessidades em mudança do adulto mais idoso.¹

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 à noite. A hipoglicemia também pode aumentar o risco de acidentes com carro. Por fim, salienta-se a importância de esses pacientes serem treinados a balancear o uso da insulina e a ingestão de carboidratos, levando em consideração a atividade física.

Doenças crônicas

Hipertensão arterial

A dieta DASH é um padrão alimentar amplamente eficaz na redução da pressão arterial, particularmente em negros e indivíduos com hipertensão.⁴⁸ O ensaio DASH-Sodium combinou o padrão dietético DASH com três níveis de sódio: baixo (1.500 mg/dia), intermediário (2.400 mg/dia) e alto (3.300 mg/dia). As maiores reduções de PA ocorreram quando a dieta DASH foi relacionada com a diminuição de sódio. Novamente, negros e indivíduos com hipertensão atingiram as maiores reduções de PA, mas elas também ocorreram em indivíduos sem hipertensão. Assim, há relevância clínica e de saúde pública significativa para a defesa de uma dieta DASH com ingestão reduzida de sódio.¹³⁶

O estudo OmniHeart (Teste de Ingestão Ótima de Macronutrientes para a Saúde do Coração; *Optimal Macronutrient Intake Trial for Heart Health*) avaliou se a modificação do conteúdo de macronutrientes poderia ampliar os efeitos da dieta DASH na diminuição do risco de doenças cardiovasculares. Três variantes da dieta foram testadas: uma rica em carboidratos (semelhante à dieta DASH original), outra mais rica em proteínas (cerca de metade das fontes de plantas) e, por fim, uma dieta mais elevada em gorduras insaturadas (predominantemente as monoinsaturadas). Essas dietas sofreram redução de gorduras saturadas, colesterol e sódio, tendo sido enriquecidas com frutas, legumes e produtos lácteos com baixo teor de gordura. Embora cada dieta reduzisse a PA sistólica, aquelas ricas em proteína ou gordura insaturada diminuíram ainda mais a PA, mesmo que ligeiramente. A dieta adaptada pela OmniHeart, rica em gorduras monoinsaturadas, é semelhante, em muitos aspectos, às dietas de estilo mediterrâneo. Por fim, também foram observadas reduções de LDL-c e triglicérides.¹³⁷

A dieta DASH reduz os fatores de risco cardiovascular e incorpora elementos de uma dieta mediterrânea, cujo efeito combinado é maior do que aqueles alcançados pelos componentes individuais. A melhoria observada em dietas de estilo

mediterrâneo refere-se a qualquer perda de peso em indivíduos com e sem diabetes. Estudos no Reino Unido com a abordagem DASH mostraram que as dietas dos participantes continham mais cálcio, magnésio, fibra, laticínios, frutas e vegetais do que as dietas de controle.¹³⁸ Um pequeno estudo demonstrou que a DASH é mais eficaz que os suplementos de potássio, magnésio e fibra na redução da pressão arterial em indivíduos obesos hipertensos.¹³⁹

Dislipidemias

O perfil lipídico comumente encontrado em indivíduos com diabetes consiste em hipertrigliceridemia e redução do HDL-c. As concentrações de 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 idade do paciente, tipo de diabetes, tratamento farmacológico, nível lipídico e outras condições médicas, além de estar focada na substituição de gorduras saturada e trans por gordura monoinsaturada e/ou ômega-3.^{49,54}

O acréscimo de esteróis de plantas favorece a redução do colesterol total e do LDL-c (D).¹⁴⁰ Os fitosteróis são encontrados apenas em vegetais e desempenham funções estruturais análogas às do colesterol em tecidos animais. O β -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. Apesar disso, 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 de HDL-c e de triacilgliceróis. A ingestão de 3 a 4 g/dia de fitosteróis pode servir como adjuvante no tratamento hipolipemiante (C).^{49,141}

O consumo de fibras solúveis ajuda a reduzir as concentrações de colesterol total e LDL-c. Elas formam um gel que se aglutina com as gorduras alimentares e o sal biliar que contém colesterol, impedindo sua absorção.¹⁴² 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-metilglutaril-coenzima-A-redutase [HMG-CoA-R]).¹⁴² Para indivíduos com triacilgliceróis plasmáticos elevados, recomenda-se ingestão adequada de fibras, redução de carboidratos na contribuição total de calorias e aumento da quantidade de ácido graxo ômega-3 e cis-monoinsaturado.¹⁴⁰

Uma alternativa para reduzir os fatores de risco cardiovascular é o consumo de nozes e oleaginosas. Em recente revisão,¹⁴³ foi observado que os amendoins são capazes de reduzir as concentrações plasmáticas de triacilgliceróis, colesterol total, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, índice aterogênico, resposta glicêmica e colesterol hepático, bem como o risco de doença coronariana, enquanto aumentam a glutathiona e o HDL-c. Pistache, nozes, avelãs e macadâmia são indicados para o tratamento de dislipidemia

e SM porque reduzem o LDL-c, o colesterol total e a apolipoproteína B, enquanto aumentam o HDL-c. O pistache também reduz as concentrações de triacilgliceróis e glicose pós-prandial, o potencial antioxidante e a atividade da esteroil-CoA-dessaturase. As amêndoas, por sua vez, são úteis no tratamento da dislipidemia e na resistência à insulina, pois reduzem o IG das refeições de maneira dependente da dose. Além disso, o consumo de pequenas porções de nozes

e oleaginosas, duas a seis vezes por semana, reduz o risco de obesidade, infarto do miocárdio, hipercolesterolemia e lesões na aorta de indivíduos saudáveis. Por seus efeitos diversos, o estudo concluiu que o consumo de uma mistura de nozes e oleaginosas seria mais indicado para diminuir o risco cardiovascular. As Tabelas 2 e 3 apresentam a magnitude das modificações alimentares em hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias.⁴⁵

Tabela 2. Impacto das mudanças alimentares e de estilo de vida sobre hipercolesterolemias (colesterol total e LDL-c).

Intervenção não medicamentosa	Magnitude	Nível de evidência
Redução de peso	+	B
Redução da ingestão de ácidos graxos saturados	+++	A
Redução da ingestão de ácidos graxos trans	+++	A
Ingestão de fitosteróis	+++	A
Ingestão de fibras solúveis	++	A
Ingestão de proteínas da soja	+	B
Aumento da atividade física	+	A

Fonte: Adaptada de V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.⁴⁵

Tabela 3. Impacto das mudanças alimentares e de estilo de vida sobre a trigliceridemia.

Intervenção não medicamentosa	Magnitude	Nível de evidência
Redução de peso	+++	A
Redução da ingestão de bebidas alcoólicas	+++	A
Redução da ingestão de açúcares simples	+++	A
Redução da ingestão de carboidratos	++	A
Substituição dos ácidos graxos saturados pelos mono e poli-insaturados	++	B
Aumento da atividade física	++	A

Fonte: Adaptada de V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.⁴⁵

Doença renal crônica

A redução da função renal contribui para a depleção de reservas de gorduras e proteínas, especialmente do tecido muscular, o que requer atenção para o diagnóstico nutricional a partir de antropometria e parâmetros laboratoriais, a fim de conhecer as reservas corporais. No diagnóstico de distrofia nutricional, ela deve ser corrigida 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.¹⁴⁴

A ingestão proteica em indivíduos com diabetes e doença renal crônica (DRC) não dependentes de terapia renal substitutiva deve ser em torno de 0,8 g/kg/dia.^{1,145} Uma ingestão de menos de 0,8 g/kg/dia (com base no peso ideal) não é recomendada, pois não melhora o controle glicêmico, o risco cardiovascular nem o curso do declínio da filtração glomerular (A).^{1,3,73,74,145-148}

O tipo de proteína utilizado 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).¹⁴⁸ 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 efeito antiproteinúrico, exercendo funções moduladoras nos sistemas renal, cardiovascular e imune (C).¹⁴⁹

É necessário, ainda, que a prescrição nutricional considere as recomendações de eletrólitos, minerais, vitaminas e líquidos, as quais dependem da fase da doença e devem ser individualizadas.¹

Paciente em terapia renal substitutiva

É importante destacar que, após o início da hemodiálise ou da 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).¹⁵⁰⁻¹⁵⁵ Mais da metade dos pacientes consome menos de 1 g de proteína/kg/dia, e o menor consumo proteico está relacionado com o aumento da mortalidade (A).^{50,144} A recomendação calórica para pacientes em terapia renal substitutiva é de 30 a 35 kcal/kg/dia.^{150,153,154}

Terapia nutricional enteral

As recomendações internacionais sobre terapia nutricional enteral (TNE) em diabetes foram iniciadas em 1998, quando a ADA e a Associação Europeia para o Estudo de Diabetes (European Association for the Study of Diabetes, EASD) desenvolveram, em Chicago, nos Estados Unidos, 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 terapia nutricional.¹

As indicações da terapia nutricional para pacientes com diabetes devem ser as mesmas definidas para os demais pacientes,¹⁵⁶ sendo preferível a via oral quando o sistema digestivo estiver em condições normais, podendo-se instituir suplementos orais caso o paciente não alcance 60% das necessidades energéticas e proteicas. Em situações de contraindicação da via oral, ou quando o paciente ingerir menos que 60% de suas necessidades por essa via, indica-se a TNE. Já a terapia nutricional parenteral (TNP) está recomendada quando o trato gastrointestinal não estiver funcionando ou não for possível atingir o mínimo de 60% das necessidades nutricionais do paciente pela via enteral.^{157,158}

É primordial individualizar as necessidades nutricionais dos pacientes,¹ evitando-se a superalimentação; ademais, o aporte energético não deve passar de 35 kcal/kg/dia, permanecendo, em geral, entre 25 e 35 kcal/kg/dia (C, D).^{44,159}

Pacientes diabéticos com indicação de TNE podem receber fórmulas enterais padrão, que fornecem em torno de 50% do VET na forma de carboidratos, preferencialmente fórmulas poliméricas e em infusão contínua lenta, para evitar fornecimento excessivo de glicose. De qualquer modo, pacientes diabéticos ou com hiperglicemia de estresse podem beneficiar-se de fórmulas especializadas para DM, nas quais os carboidratos representam de 33 a 40% do VET.^{1,144,160,161} Estudo recente incluindo pacientes com DM2, internados em unidades de terapia intensiva (UTI), mostrou que o uso de fórmula especializada em controle glicêmico esteve correlacionado com redução da mortalidade e com melhores resultados econômicos.¹⁶²

As fórmulas específicas para diabéticos, existentes no mercado nacional, têm como objetivo reduzir complicações metabólicas relacionadas com a disglucemia. São produtos com conteúdo total reduzido de carboidratos 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).¹⁷ 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.^{156,157} 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).¹⁵⁶⁻¹⁶⁴ As dietas enterais especializadas facilitam o controle glicêmico e podem diminuir a necessidade de insulina, o que reduz o risco de hipoglicemia e, conseqüentemente, a variabilidade glicêmica.^{156,161,163}

A resposta glicêmica dos pacientes não depende somente da dieta prescrita, mas também de outros fatores, como dosagem de insulina administrada, grau de estresse, diferentes métodos de administração da dieta enteral (*bolus*, contínua, intermitente) etc.

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 de esvaziamento gástrico. 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 por déficit calórico e proteico.

As dietas isosmolares são esvaziadas mais facilmente do estômago do que as hipo ou hiperosmolares, assim como as dietas hipoglicídicas em relação às hiperglicídicas. Assim, a escolha de dieta isomolar e hipoglicídica pelo nutricionista pode ser mais benéfica, já que ela favorece o esvaziamento gástrico. Pacientes com gastroparesia diabética podem, ainda, beneficiar-se com o uso de fórmulas de alta densidade calórica, devido à redução do volume ofertado. Fórmulas com menores quantidades de fibras também podem ser benéficas para atenuar os sintomas da gastroparesia. Outra opção é a administração por 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/hora), com aumento de 10 a 20 mL a cada 12 horas.¹⁵⁸

Observar a ocorrência de diarreia também é importante, a qual, em geral, é noturna, de difícil controle e decorrente de neuropatia periférica e autonômica. Obstipação intestinal pode ocorrer quando há redução da motilidade colônica, podendo as dietas ricas em fibras contribuir para o controle desses sintomas.

Suplementos orais

Suplementos orais especializados no controle glicêmico apresentam composição nutricional similar à das dietas enterais especializadas (C).^{158,161} A melhora do controle glicêmico, nos suplementos, está relacionada com a composição das fórmulas, que contêm menor teor de carboidratos, além de carboidratos de baixo IG e fibras, que melhoram os níveis de glicemia pós-prandial. São formulações com maiores concentrações de ácidos graxos monoinsaturados, os quais aumentam a fluidez das membranas celulares com consequente redução da resistência à ação da insulina, e que controlam os níveis de triglicérides 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.^{156,158,161,164-166}

Em pacientes com baixo peso, risco nutricional ou consumo alimentar inferior a 60% das necessidades nutricionais, os suplementos orais especializados podem ser indi-

cados com o intuito de aumentar aporte calórico, proteico e de micronutrientes. Para melhora do estado nutricional e do controle glicêmico, a indicação é que o paciente consuma de dois a três suplementos por dia (A).¹⁶⁵⁻¹⁶⁷

Como a fórmula especializada contém carboidratos de absorção lenta e é rica em gordura monoinsaturada e fibras, pode promover saciedade prolongada e diminuir o consumo na refeição seguinte. O ideal é que o consumo desses suplementos seja fracionado ao longo do dia ou utilizado como ceia, de maneira que aumente o aporte de nutrientes sem interferir nas demais refeições.¹⁵⁸

Com base nos benefícios metabólicos dessas fórmulas, estudos recentes têm comprovado também a eficácia dessa utilização apenas para o controle glicêmico, mesmo em pacientes que não apresentam risco nutricional. Quando o objetivo é somente o controle glicêmico, o suplemento especializado em diabetes deve substituir uma refeição isocalórica, sem resultar em acréscimo nem em déficit calórico.^{164,168,169}

Terapia nutricional em cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica (CB) pode ser considerada para pacientes com DM2 e IMC ≥ 35 km/m², especialmente se houver comorbidades de difícil controle, com terapia farmacológica, terapia alimentar e estilo de vida saudável.^{1,170,171}

Pacientes submetidos a qualquer técnica cirúrgica ou endoscópica necessitam de monitoração multidisciplinar nos períodos pré e pós-operatório, por tempo indeterminado.^{1,172,173} Dependendo do procedimento cirúrgico, a CB tem proporcionado normalização total ou parcial da glicemia, em torno de 55 a 95%.¹⁵⁴ Ao mesmo tempo, podem ocorrer deficiências nutricionais, como hipovitaminoses, déficit de minerais, osteoporose e, mais raramente, grave hipoglicemia, decorrente de hipersecreção insulínica.^{1,171,173}

Terapia nutricional em pré-operatório de cirurgia bariátrica

O diagnóstico nutricional (parâmetros bioquímicos, antropométricos e dietéticos) deve ser realizado em todas as técnicas, para posterior encaminhamento do parecer nutricional ao cirurgião.^{171,173}

Avaliação nutricional abrangente deve ser realizada no pré-operatório por um nutricionista qualificado, a fim de identificar as necessidades nutricionais e educacionais do paciente. É essencial, para determinar quaisquer deficiências nutricionais preexistentes, desenvolver intervenções dietéticas adequadas e criar um plano de ingestão dietética pós-operatória, o que ampliará as chances de sucesso.¹⁷¹ Vale ressaltar que o entendimento e a disposição para mudanças de comportamento alimentar, tanto no pré como no pós-cirúrgico, devem ser aspectos avaliados em todos os pacientes.¹⁷¹

Em pacientes de risco, diretrizes atuais sugerem como rotinas no período pré-operatório: realizar profilaxia para gota úrica, uma vez que a rápida perda ponderal poderá precipitar novas crises no pós-operatório imediato; evitar o uso

de álcool no *by-pass* gástrico, em virtude da redução do metabolismo do álcool e do risco de alcoolismo.^{171,173}

Na maioria dos pacientes, é necessário integrar dieta hipocalórica e hiperproteica a dietas especializadas e/ou associadas a suplementos alimentares ou farmacológicos, para casos de anemia ferropriva ou megaloblástica, hipovitaminose D e consumo insuficiente de proteínas de alto valor biológico, micronutrientes essenciais e fibra dietética.^{171,174,175} No período de 3 a 7 dias que antecede a cirurgia, é recomendada 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.¹⁷² Também é indicado o uso de suplementos industrializados líquidos associados a fibras e micronutrientes, sobretudo se o paciente continuar suas atividades habituais fora do domicílio.^{171,174}

Terapia nutricional em pós-operatório de cirurgia bariátrica

Como o *by-pass* gástrico é a técnica mais utilizada em pacientes com diabetes, a orientação nutricional proposta a seguir se direciona a ela. Nessa técnica, ocorre redução da ingestão alimentar para um volume inicial de 30 a 50 mL, em virtude da exclusão do duodeno e de parte significativa do jejuno, com rápida perda ponderal de grandes volumes de massa gorda e perdas significativas de massa magra.^{170,171} A adesão a um padrão alimentar saudável, composto de refeições hiperproteicas, dentro das condições socioeconômicas e culturais do paciente, constitui o eixo fundamental do atendimento nutricional.^{171,175}

O objetivo da terapia nutricional especializada é evitar e/ou reduzir as possíveis complicações nutricionais imediatas, como *dumping*, desidratação, vômitos (quando frequentes, podem provocar déficit de tiamina), desnutrição proteico-calórica, anemia com/sem déficit de ferro,¹⁶⁶ constipação intestinal, hipotensão, náuseas, halitose, pirose, gases em grande quantidade, diarreia, anorexia e transtornos alimentares.¹⁷⁴

No pós-operatório imediato, recomenda-se dieta líquida de prova ou líquidos claros até a alta hospitalar, entre terceiro e quarto dias de pós-operatório, além de dieta líquida total sem lactose e sacarose, hipocalórica, normolipídica e hiperproteica (no mínimo 60 a 90 g/dia) até o 15º dia de pós-operatório.^{176,177}

Caso ocorra adaptação do trato gastrointestinal nesse período, deve-se instituir dieta semilíquida, que será mais agradável ao paciente, considerando-se o horário de refeições já estabelecido (a cada 3 horas). Exemplos de cardápios qualitativo e quantitativo, com base nos alimentos que fazem parte do padrão alimentar do paciente, em associação a suplementos proteicos de fácil digestão, fibras solúveis e polivitamínicos/minerais líquidos até o 30º dia de pós-operatório.^{1,175-177}

Deve-se promover o retorno à dieta de consistência normal, com adaptações de 3 a 7 dias no caso de alimentos e/ou preparações que requeiram transição da dieta branda, sem irritantes gástricos.¹⁷⁸ Líquidos podem ser ingeridos 30 minutos após as refeições principais, evitando-se, assim, sintomas gastrintestinais.^{171,174} A ingestão proteica deve ficar em torno de 60 a 120 g/dia, para manutenção da perda (ou mínima perda)

de massa magra, durante a rápida perda de peso.¹⁵⁷ Ademais, dietoterapia é essencial para o sucesso cirúrgico, sendo necessária orientação individualizada nas diversas fases, de pré e de pós-operatório, para reduzir os riscos clínicos nutricionais e metabólicos propiciados pela cirurgia.^{1,174,175,179}

O monitoramento clínico nutricional conduzido por toda a vida possibilita tratar precocemente deficiências nutricionais (Tabela 4) e reganho ponderal que podem ocorrer em médio e longo prazos (Tabela 5).¹⁷⁶ Ele deve estar em conformidade com as principais técnicas cirúrgicas atuais, como banda gástrica laparoscópica ajustável (*laparoscopic adjustable gastric banding*, LAGB), gastrectomia vertical laparoscópica (*laparoscopic sleeve gastrectomy*, LSG), *by-pass* gástrico em Y de Roux (*Roux-en-Y gastric by-pass*, RYGB) e derivação biliopancreática laparoscópica/duodenal *switch* (*biliopancreatic diversion/duodenal switch*, BPD/DS), em pacientes diabéticos ou não diabéticos.¹⁷⁹

Rotinas específicas de tratamento nutricional são sugeridas na última diretriz da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, ASMBS), as quais 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, devem-se avaliar os níveis de vitamina K1);

- Anemias nutricionais decorrentes de técnicas mal-absortivas podem envolver deficiências de vitamina B12, ácido fólico, proteína, cobre, selênio e zinco, devendo ser avaliadas

quando a anemia por deficiência de ferro for negativa;

- *Screening* para zinco deve ser realizado nos procedimentos mal-absortivos e considerado em pacientes com grave queda de cabelo, pica ou disgeusia significativa e em homens com hipogonadismo e disfunção erétil. Com o intuito de evitar déficit de cobre, pode-se 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, devendo-se avaliar o uso em casos de anemia, neutropenia, mielopatias, inadequada cicatrização de feridas, deficiência de tiamina por 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 BPD/DS deve ser tratada empiricamente com metronidazol ou antibióticos (em caso de resistência, *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus GG* podem ser considerados);

- Nas alterações gastrintestinais graves e persistentes que incluam sintomas como náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e constipação intestinal, é necessária avaliação urgente do cirurgião;

- TNE ou TNP deve ser considerada nos casos de risco nutricional (*Nutritional Risk Screening 2002* [NRS 2002] com pontuação ≥ 3) ou desnutrição grave (esta última tratada em âmbito hospitalar, seguindo-se as diretrizes atuais de terapia nutricional);

- Nutrição parenteral é indicada quando não se atingem 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 quando se verificam desnutrição proteica grave e/ou hipoalbuminemia não responsiva à suplementação proteica oral ou enteral.¹⁷⁰

Tabela 4. Diagnóstico e tratamento das deficiências nutricionais.¹⁷⁹

Deficiências	Sinais/sintomas	Confirmação	Tratamento de primeira fase	Tratamento de segunda fase
Desnutrição proteica	Fraqueza, perda de massa magra, cabelos quebrados e edema generalizado	Albumina sérica, níveis de pré-albumina e creatinina sérica	Suplementos proteicos	Terapia enteral, terapia parenteral e reversão da técnica cirúrgica
Cálcio/vitamina D	Hipocalcemia, tetania, formigamento e câimbras	Cálcio total e ionizado, PTH intacto, 25(OH)D e densitometria óssea	Citrato de cálcio (1.200 a 2.000 mg oralmente); 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 e demência	Contagem de células sanguíneas e níveis de B12	B12 oral cristalina (350 µg/d)	1.000 a 2.000 µg, de 2 a 3 meses, por via intramuscular
Folato	Anemia macrocítica, palpitações, fadiga e 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	Redução de atividade, palpitações, fadiga, cabelos quebradiços e anemia	Contagem de células sanguíneas, ferro sérico, capacidade de fixação do ferro e ferritina	Sulfato ferroso (300 mg, duas a três vezes ao dia) em associação com vitamina C	Ferro parenteral

Deficiências	Sinais/sintomas	Confirmação	Tratamento de primeira fase	Tratamento de segunda fase
Vitamina A	Xeroftalmia, cegueira noturna e 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(OH)D: 25-hidroxivitamina D (calcidiol); PTH: paratormônio.

Tabela 5. Checklist para monitoramento pós-operatório de cirurgia bariátrica e metabólica, especificado por técnica cirúrgica.

Cuidados no pós-operatório imediato					
Itens do checklist	LAGB	LSG	RYGB	BPD/DS	
✓ Progressão da dieta supervisionada por nutricionista especialista	×	×	×	×	
✓ Educação alimentar realizada por nutricionista especialista	×	×	×	×	
✓ Polivitamínico mineral (tablete com requerimento mínimo)	×	×	×	×	
✓ Citrato de cálcio (1.200 a 1.500 mg/d)	×	×	×	×	
✓ Vitamina D (mínimo de 3.000 UI/d)	×	×	×	×	
✓ Vitamina B12 (o necessário para a normalidade)	×	×	×	×	
✓ Adequada hidratação (> 1,5 L/d)	×	×	×	×	
✓ Monitoramento da glicose no diabetes e nos sintomas hipoglicêmicos	×	×	×	×	
Follow-up					
✓ Visitas: inicial; intervalo até sua estabilidade; uma vez estáveis (meses)	1; 1 a 2; 12	1; 3 a 6; 12	1; 3; 6 a 12	1; 3; 6	
✓ Monitoramento do progresso com perda ponderal e evidências de complicações a cada visita	✓	✓	✓	✓	
✓ Contagem completa de células sanguíneas/plaquetas, ferro sérico em pré e pós-cirúrgico e capacidade de fixação do ferro	✓	✓	✓	✓	
✓ Consideração de profilaxia para gota úrica e colelitíase em determinados pacientes	✓	✓	✓	✓	
✓ Avaliação de lipídios a cada 6 a 12 meses, na dependência do risco e da terapia realizada	✓	✓	✓	✓	
✓ Monitoramento da adesão a atividades físicas	✓	✓	✓	✓	
✓ Avaliação da necessidade de grupos de suporte	✓	✓	✓	✓	
✓ Densidade óssea a cada 2 anos (DEXA)	✓	✓	✓	✓	
✓ Excreção de cálcio urinário de 24 horas (aos 6 meses e, depois, anualmente)	✓	✓	✓	✓	
✓ Vitamina B12 (anualmente e 3 a 6 meses, se suplementada)	–	–	✓	✓	
✓ Folato, estudos de ferro, 25(OH)D e PTH	–	–	✓	✓	
✓ Vitamina A (inicialmente e 6 a 12 meses, se necessário)	–	–	Opcional	✓	
✓ Avaliação de cobre, zinco e selênio com fins específicos	✓	✓	✓	✓	

Itens do checklist	LAGB	LSG	RYGB	BPD/DS
✓ Avaliação da tiamina com fins específicos	✓	✓	✓	✓

LAGB: banda gástrica laparoscópica ajustável; LSG: gastrectomia vertical laparoscópica; RYGB: *by-pass* gástrico em Y de Roux; BPD/DS: derivação biliopancreática laparoscópica/duodenal *switch*; DEXA: densitometria por dupla emissão de raios X (*dual-energy X-ray absorptiometry*); 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D (calcidiol); PTH: paratormônio.

Edulcorantes

Ao contrário da medicação oral/insulina e do monitoramento da glicemia, os edulcorantes, comumente chamados de adoçantes, não são essenciais ao tratamento do diabetes, mas podem favorecer o convívio social e a flexibilidade do plano alimentar.

Para indivíduos que costumam usar produtos adoçados, os adoçantes não nutritivos têm o potencial de reduzir o consumo de calorias e carboidratos, podendo substituir o açúcar quando consumidos com moderação. Além disso, quando utilizados, sugere-se o rodízio no uso das versões sintéticas. As agências reguladoras estabelecem níveis aceitáveis de ingestão diária para cada adoçante não nutritivo, sendo essa ingestão definida como a quantidade segura que pode ser consumida por pessoa diariamente.¹

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 indivíduos com diabetes e gestantes, quando a ingestão diária aceitável (IDA) é respeitada (A).¹⁸⁰

Os edulcorantes aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil, são sorbitol, manitol, isomaltitol, maltitol, sacarina, ciclamato, aspartame, estévia, acessulfame-K, sucralose, neotame, taumatina, lactitol, xilitol e eritritol.¹⁸¹

Tecnologias

O gerenciamento de uma doença crônica exige embasamento científico aliado a habilidades técnicas, prática clínica e capacidade de tomada de decisões com o indivíduo diabético. Está bem documentado que a tecnologia facilita a coleta, o processamento, o armazenamento e a troca de informações; em cada uma dessas categorias, englobam-se aplicativos com funções específicas em ambientes de saúde.¹⁸²

A OMS define e-saúde como o uso de tecnologias de informação e comunicação no setor da saúde, sendo uma das áreas de maior crescimento na saúde nos últimos tempos.¹⁸³ Estudo de revisão sistemática identificou que os serviços de saúde que adotam a tecnologia de informação melhoram o monitoramento dos pacientes e a sua adesão ao tratamento, bem como reduzem as visitas às unidades de saúde.¹⁸⁴

Sabe-se que o cuidado nutricional em diabetes inclui o estabelecimento das necessidades nutricionais específicas para definição do plano de cuidados, bem como a transmissão de informações, favorecendo o entendimento e a adesão ao tratamento dietético prescrito. O grande desafio é que todos esses aspectos requerem tomada de decisão 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 assegurar maior confiança e autonomia na implementação das orientações nutricionais.¹⁸²

Aplicativos de nutrição disponíveis para celulares, por exemplo, são ferramentas que podem potencializar o plano estabelecido e garantir a sua continuidade, pois permitem algumas ações, como as elencadas a seguir:

- 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 para posterior consulta dos dados;
- Simular as refeições antes do consumo para orientar as decisões;
- Incluir dados nutricionais de alimentos e receitas fornecidos pelo nutricionista;
- Planejar refeições com alertas para horários;
- Monitorar a hidratação;
- Visualizar a evolução do seguimento do plano alimentar prescrito e do peso;
- Acompanhar o consumo por grupos de alimentos, apontando as tendências a desequilíbrio;
- Enviar registros para avaliação do profissional durante a consulta de nutrição.

Outra ferramenta comumente utilizada é a mensagem de texto por celular (*short message service*, SMS), a qual se mostra efetiva para a mudança a curto prazo de comportamentos em saúde, como o autocuidado em diabetes, uma vez que o paciente recebe várias mensagens diariamente, incentivando comportamentos saudáveis.¹³ Mais recentemente, tem-se utilizado também o *WhatsApp*, ferramenta com ótima aceitação pelas diversas faixas etárias, com o diferencial de possibilitar enviar e receber informações em tempo real.¹²⁴

A monitoração da glicemia também tem sido beneficiada com a tecnologia. Sabe-se que as excursões glicêmicas são potentes ativadoras do estresse oxidativo, um dos principais responsáveis pelas complicações vasculares. Sendo assim, as recomendações nutricionais atuais reforçam a importância de intervenções que minimizem a hiperglicemia pós-prandial, por meio do prévio conhecimento da glicemia e da resposta glicêmica dos alimentos (com avaliação da glicemia de jejum, antes das refeições, e da pós-prandial até 2 horas).¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

Assim, no final da década de 1990, a monitoração contínua da glicose favoreceu novas oportunidades de avaliação da resposta glicêmica de alimentos, refeições, atividade física, medicamentos, estresse e outras situações do cotidiano.¹⁸⁸ Mais recentemente, com a tecnologia *flash* de monitoramento,

tem sido possível acompanhar em tempo real a glicose intersticial. Cada leitura sobre o sensor permite identificar o valor da glicose atual, incluindo um histórico das últimas 8 horas e a tendência do nível de glicose.¹⁸⁸

As tecnologias de monitoramento da glicose em tempo real fornecem leituras que indicam a variabilidade glicêmica a cada poucos minutos, durante o dia e a noite, fornecendo *feedback* imediato aos indivíduos com DM. Em paralelo, a tecnologia tem revelado aos profissionais de saúde um cenário personalizado sobre a ação dos medicamentos prescritos, as atividades físicas realizadas etc.; no que tange à nutrição, a

tecnologia possibilita identificar a resposta glicêmica de alimentos e preparações, bem como verificar o seguimento ou não do plano alimentar prescrito, observando se a contagem de carboidratos vem sendo realizada de forma correta. Com esses dados é possível implementar ajustes na terapia nutricional com mais eficácia e segurança.^{187,189}

Com os avanços tecnológicos e científicos, novos conhecimentos terapêuticos são adquiridos, o que torna o campo de atuação do nutricionista mais amplo e eficiente, garantindo ao profissional mais disponibilidade para coletar e analisar dados, bem como enriquecendo a prática clínica.

Referências bibliográficas

- American Diabetes Association. 4. Lifestyle management. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S33-43.
- Diabetes UK. Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes [Internet]. 2011 [accessed 2017 Aug 24]. Available from: <https://www.diabetes.org.uk/Professionals/Position-statements-reports/Food-nutrition-lifestyle/Evidence-based-nutrition-guidelines-for-the-prevention-and-management-of-diabetes-May-2011/>
- 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):S1-212.
- Royal Australian College of General Practitioners. General practice management of type 2 diabetes: 2016-18. East Melbourne, Vic: RACGP; 2016.
- World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. Technical Report Series 916. Geneva: WHO; 2003.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O et al. 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.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. 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(19):2560-72.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
- Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(12):1852-89.
- Pi-Sunyer FX, Maggio CA, McCarron DA, Reusser ME, Stern JS, Haynes RB et al. Multicenter randomized trial of a comprehensive prepared meal program in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(2):191-7.
- Kulkarni K, Castle G, Gregory R, Holmes A, Leontos C, Powers M et al. Nutrition practice guidelines for type 1 diabetes mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. The Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(1):62-70.
- Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care*. 2002;25(2):269-74.
- Academy of Nutrition and Dietetics. Diabetes (DM) type 1 and 2 systematic review (2006-2007) [Internet]. [accessed 2017 Aug 24]. Available from: <https://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=1615>.
- Institute of Medicine. The role of nutrition in maintaining health in the nation's elderly: evaluating coverage of nutrition services for the Medicare population. Washington, DC: National Academies Press; 2000.
- Lacey K, Pritchett E. Nutrition care process and model: ADA adopts road map to quality care and outcomes management. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(8):1061-72.
- Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J 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.
- Human energy requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome: FAO; 2004.
- Cavanaugh K, Wallston KA, Gebretsadik T, Shintani A, Huizinga MM, Davis D et al. Addressing literacy and numeracy to improve diabetes care: two randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2149-55.
- Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AMP et al. I Diretriz sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1 Supl 3):1-40.
- Funnel MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S89-96.
- Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673-9.
- Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, DeLahanty L et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on the risk of diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2102-7.

24. Gijsbers L, Ding EL, Malik VS, de Goede J, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1111-24.
25. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee CH, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Nutr.* 2016;146(4):920S-7S.
26. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet.* 2014;383(9933):1999-2007.
27. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(9):1447-63.
28. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004;140(10):778-85.
29. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(3):204-9.
30. Miyashita Y, Koide N, Ohtsuka M, Ozaki H, Itoh Y, Oyama T et al. Beneficial effect of low carbohydrate in low calorie diets on visceral fat reduction in type 2 diabetic patients with obesity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;65(3):235-41.
31. Jenkins DJ, Kendall CW, Banach MS, Srichaikul K, Vidgen E, Mitchell S et al. Nuts as a replacement for carbohydrates in the diabetic diet. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1706-11.
32. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D et al. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1147-52.
33. Daly ME, Paisey R, Paisey R, Millward BA, Eccles C, Williams K et al. Short-term effects of severe dietary carbohydrate-restriction advice in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2006;23(1):15-20.
34. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):114-25.
35. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care.* 1999;22(5):667-73.
36. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. August, 2017. *The Lancet.*
37. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD006296.
38. Franz MJ. Diabetes mellitus nutrition therapy: beyond the glycemic index. *Arch Intern Med.* 2012;172(21):1660-1.
39. World Health Organization. Information note about intake of sugars recommended in the WHO guideline for adults and children. Geneva; 2015.
40. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 156 p.
41. Bernaud FS, Rodrigues TC. Fibra alimentar: ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(6):397-405.
42. Yu K, Ke MY, Li WH, Zhang SQ, Fang XC. 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.
43. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Louheranta A, Fogelholm M, Uusitupa M et al. High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia.* 2006;49(5):912-20.
44. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care.* 2003;26(Suppl 1):S51-61.
45. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
46. Ramos SC, Fonseca FA, Kasma SH, Moreira FT, Helfenstein T, Borges NC et al. The role of soluble fiber in take in patients under highly effective lipid-lowering therapy. *Nutr J.* 2011;10:80.
47. American Association of Diabetes Educators. Healthy eating: incorporating nutritional management into lifestyle. *Diabetes Educ.* 2012;38(1):124-8.
48. Van Horn L, Carson JA, Appel LJ, Burke LE, Economos C, Karmally W et al. Recommended dietary pattern to achieve adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(22):e505-29.
49. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1):S120-43.
50. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academies Press; 2002.
51. 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;145(1):S177-83.
52. Nanri A, Mizoue T, Kurotani K, Goto A, Oba S, Noda M et al. Low-carbohydrate diet and type 2 diabetes risk in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118377.
53. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition.* 2015;31(1):1-13.
54. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS et al. 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;63(25 Pt B):2960-84.
55. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(2Supl.1):1-76.
 56. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, Boback JA, Gilchrist GM, Jandacek RJ et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(2):215-20.
 57. 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(4):290-6.
 58. Istsopoulos C, Brazionis L, Kaimakamis M, Cameron M, Best JD, O'Dea K 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(9):740-7.
 59. Tanasescu M, Cho E, Manson JE, Hu FB. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(6):999-1005.
 60. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino 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(5):306-14.
 61. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
 62. Brunerova L, Smejkalova V, Potockova J, Andel M. 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 non-diabetic and type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2007;24(5):533-40.
 63. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E et al. Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):50-60.
 64. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ*. 2014;186(17):E649-57.
 65. Khazrai YM, Defeudis G, Pozzilli P. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(Suppl 1):24-33.
 66. Takkunen MJ, Schwab US, de Mello VD, Eriksson JG, Lindström J, Tuomilehto J et al. 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*. 2016;55(3):967-79.
 67. West SG, Hecker KD, Mustad VA, Nicholson S, Schoemer SL, Wagner P 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;48(1):113-22.
 68. Kopecky J, Rossmeißl M, Flachs P, Kuda O, Brauner P, Jilkova Z et al. n-3 PUFA: bioavailability and modulation of adipose tissue function. *Proc Nutr Soc*. 2009;68(4):361-9.
 69. Fedor D, Kelley DS. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;12(2):138-46.
 70. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):2015-21.
 71. Villegas R, Takata Y, Murff H, Blot WJ. 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;25(7):651-8.
 72. Hamdy O, Horton ES. Protein content in diabetes nutrition plan. *Curr Diab Rep*. 2011;11(2):111-9.
 73. 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(3):660-6.
 74. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD002181.
 75. Chehade JM. The role of micronutrients in managing diabetes. *Diab Spec*. 2009;21(22):214-8.
 76. Muniyappa R, Hall G, Kolodziej TL, Karne RJ, Crandon SK, Quon MJ. 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(6):1685-96.
 77. Pimentel GD, Zemdegs JC, Theodoro JA, Mota JF. Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1(1):6.
 78. Roussel AM, Hininger I, Benaraba R, Ziegenfuss TN, Anderson RA. Antioxidant effects of a cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(1):16-21.
 79. Avignon A, Hokayem M, Bisbal C, Lambert K. Dietary antioxidants: do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism? *Nutrition*. 2012;28(7-8):715-21.
 80. Bisbal C, Lambert K, Avignon A. Antioxidants and glucose metabolism disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(4):439-46.
 81. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(2):287-331.
 82. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012;35(2):327-33.
 83. Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2012;4(1):52-67.
 84. Viktorinová A, Toserová E, Krizko M, Duracková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*. 2009;58(10):1477-82.
 85. Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappaththy P, Malkanthi R, Constantine G, Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):13.

86. Wijesekara N, Chimienti F, Wheeler MB. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(Suppl 4):202-14.
87. Seet RC, Lee CY, Lim EC, Quek AM, Huang H, Huang SH 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;219(1):231-9.
88. Takagi H, Kobayashi Y, Taguchi O, Takei Y, Sumida Y. Influence of dietary intake of fish oil, magnesium, and zinc on metabolic parameters among individuals tested for diabetes. *Nutrition*. 2015;31(7-8):988-93.
89. De Leeuw I, Engelen W, De Block C, Van Gaal L. Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1dm). *Magnes Res*. 2004;17(2):109-14.
90. Djurhuus MS, Klitgaard NA, Pedersen KK, Blaabjerg O, Altura BM, Henriksen JE. Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentrations in type 1 diabetes. *Metabolism*. 2001;50(12):1409-17.
91. Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med*. 2006;23(10):1050-6.
92. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1277-94.
93. Tariq SH. Herbal therapies. *Clin Geriatr Med*. 2004;20(2):237-57.
94. Bray GA, Vollmer WM, Sacks FM, Obarzanek E, Svetkey LP, Appel LJ et al. A further subgroup analysis of the effects of the DASH diet and three dietary sodium levels on blood pressure: results of the DASH-Sodium Trial. *Am J Cardiol*. 2004;94(2):222-7.
95. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn L, Aloha A et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):861-6.
96. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, Moran JL, Cheong K, MacIsaac RJ et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(3):703-9.
97. Maillot M, Drewnowski A. A conflict between nutritionally adequate diets and meeting the 2010 dietary guidelines for sodium. *Am J Prev Med*. 2012;42(2):174-9.
98. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371(7):612-23.
99. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro; 2011.
100. van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diab Met Res Rev*. 2004;20(4):263-7.
101. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Society for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):136.e1-56.
102. Kim SJ, Kim DJ. Alcoholism and diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2012;36(2):108-15.
103. American Diabetes Association. Position statement. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S20-30.
104. Sociedade Brasileira de Diabetes, Departamento de Nutrição. Manual oficial de contagem de carboidratos regional. Rio de Janeiro; 2009.
105. Lottemberg AMP. Características da dieta nas diferentes fases da evolução do diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):250-9.
106. Sociedade Brasileira de Diabetes, Departamento de Nutrição e Metabologia. Manual de nutrição: profissional da saúde. São Paulo; 2009.
107. Dyson PA, Kelly T, Deakin T, Duncan A, Frost G, Harrison Z et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(11):1282-8.
108. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1008-15.
109. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1631-4.
110. International Diabetes Federation. IDF global guideline for managing older people with type 2 diabetes. [S.l.]; 2013.
111. Alvarez MM, Vieira ACR, Moura AS, Veiga GV. Insulin resistance in Brazilian adolescent girls: association with overweight and metabolic disorders. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74(2):183-8.
112. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Thompson D, Berger B, Feig D, Gagnon R, Kader T et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes*. 2013;37(Suppl 1):168-83.
113. Atalah E, Castillo CL, Castro RS, Aldea A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Med Chile*. 1997;125(12):1429-36.
114. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S88-90.
115. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3345-55.
116. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):803-14.
117. Ewell DJ, Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001142.
118. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(2):255-75.
119. Ziegler A, Wallner M, Kaiser I, Rossbauer M, Harsunen MH, Lachmann L 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.
120. Horani MH, Mooradian AD. Management of obesity in the elderly: special considerations. *Treat Endocrinol*. 2002;1(6):387-98.
121. Smart CE, Annan F, Bruno LP, Higgins LA, Acerini CL; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014: nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):136-54.

122. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(12):2282-303.
123. Carla C. Diabetes nutrition therapy for sports and exercise. In: American Diabetes Association. American Diabetes Association guide to nutrition therapy for diabetes. 2nd ed. [S.l.]; 2012. p. 204-23.
124. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes.* 2005;54(1):1-7.
125. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA 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(3):963-8.
126. Dunford M, editor. Sports nutrition: a practice manual for professionals. 4th ed. Chicago, IL: American Dietetic Association; 2006.
127. Wilmore JH, Costill DL, Kenney WL. Physiology of sport and exercise. Chicago, IL: Human Kinetics; 2008.
128. Tipton KD. Protein nutrition and exercise: what's the latest? *Scan's Pulse.* 2011;30:1-5.
129. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine, Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand: nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):709-31.
130. Armstrong LE, Maresh CM, Castellani JW, Bergeron MF, Kenefick RW, LaGasse KE et al. Urinary indices of hydration status. *Int J Sport Nut.* 1994;4(3):265-79.
131. Kerkick C, Harvey T, Stout J, Campbell B, Wilborn C, Kreider R et al. International Society of Sports Nutrition position stand: nutrient timing. *J Int Soc Sports Nutr.* 2008;5:17.
132. 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(10):2537-8.
133. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(5):904-10.
134. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep.* 2013;13(1):155-62.
135. Diabetes in Control. Joslin's diabetes deskbook, a guide for primary care providers, Updated 2nd ed., excerpt 1: what are the five steps to patient adherence? [Internet]. 2012 Mar 10 [accessed 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.diabetesin-control.com/joslins-diabetes-deskbook-a-guide-for-primary-care-providers-updated-2nd-ed-excerpt-1-what-are-the-five-steps-to-patient-adherence/>.
136. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10.
137. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER 3rd et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA.* 2005;294(19):2455-64.
138. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomised controlled trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(7):485-95.
139. Al-Solaiman Y, Jesri A, Mountford WK, Lackland DT, Zhao Y, Egan BM. DASH lowers blood pressure in obese hypertensives beyond potassium, magnesium and fibre. *J Hum Hypertens.* 2010;24(4):237-46.
140. 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;26(5):323-35.
141. 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(2):e33-7.
142. Bazzano LA. Effects of soluble dietary fiber on low-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2008;10(6):473-7.
143. Souza RG, Gomes AC, Naves MM, Mota JF. Nuts and legume seeds for cardiovascular risk reduction: scientific evidence and mechanisms of action. *Nutr Rev.* 2015;73(6):335-47.
144. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(9):2375-82.
145. American Diabetes Association. Diabetic kidney disease. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S88-98.
146. Kirsztajn GM, Romão Jr JE, Souza E, Soriano EA, Ribas DF, Andrada NC et al. Doença renal crônica (pré-terapia renal substitutiva): tratamento [Projeto Diretrizes]. [S.l.]: Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina; 2011.
147. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3821-42.
148. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005;28(1):164-76.
149. 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(9):1529-39.
150. Kim H, Lim H, Choue R. A better diet quality is attributable to adequate energy intake in hemodialysis patients. *Clin Nutr Res.* 2015;4(1):46-55.
151. Shinaberger CS, Kilpatrick RD, Regidor DL, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD et al. Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(1):37-49.
152. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W, DGEM (German Society for Nutritional Medicine) et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr.* 2006;25(2):295-310.
153. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.
154. Martins, C, Cuppari L, Avesani C, Gusmão MH. Terapia nutricional no paciente com insuficiência renal crônica em diálise peritoneal [Projeto Diretrizes]. [S.l.]: Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina; 2011.
155. Kalantar-Zadeh K, Tortorici AR, Chen JL, Kamgar M, Lau WL, Moradi H et al. Dietary restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat? *Semin Dial.* 2015;28(2):159-68.

156. Borges VC, Correia MIT, Alvarez-Leite J. Terapia nutricional no diabetes mellitus [Projeto Diretrizes]. [S.l.]: Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina; 2011.
157. Block AS, Mueller C. Suporte nutricional enteral e parenteral. In: Mahan LK, Stump SE. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. 10. ed. São Paulo: Roca; 2002. p. 448-66.
158. Campos LF, Polesel MG, Campos ACL. Terapia nutricional no doente cirúrgico diabético. In: Campos ACL. Tratado de nutrição e metabolismo em cirurgia. Rio de Janeiro: Rubio; 2012.
159. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004;27(2):461-7.
160. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 1):S61-78.
161. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2267-79.
162. Han YY, Lai SR, Partridge JS, Wang MY, Sulo S, Tsao FW et al. The clinical and economic impact of the use of diabetes-specific enteral formula on ICU patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2016;S0261-5614(16):31267-5.
163. Alish CJ, Garvey WT, Maki KC, Sacks GS, Hustead DS, Hegazi RA et al. A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(6):419-25.
164. Mechanick JI, Marchetti AE, Apovian C, Benchimol AK, Bisschop PH, Bolio-Galvis A et al. Diabetes-specific nutrition algorithm: a transcultural program to optimize diabetes and prediabetes care. *Curr Diab Resp*. 2012;12(2):180-94.
165. de Luis DA, Izaola O, de la Fuente B, Terroba MC, Cuellar L, Cabezas G. A randomized clinical trial with two doses of an enteral diabetes-specific supplements in elderly patients with diabetes mellitus type 2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(12):1626-30.
166. Magnoni D, Carlette HFC, Rouws R, Lansink M, van Laere KM, Campos AC. Long-term use of a diabetes-specific oral nutritional supplement results in a low-postprandial glucose response in diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(1):75-82.
167. Mayr P, Kuhn KS, Klein P, Stover JF, Pestana EA. A diabetes-specific oral nutritional supplement improves glycaemic control in type 2 diabetes patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(7):401-9.
168. Stenvers DJ, Schouten LJ, Jurgens J, Enderit E, Kalsbeek A, Filers E 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.
169. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ 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.
170. Mitka M. Bariatric surgery continues to show benefits for patients with diabetes. *JAMA*. 2012;307(18):1901-2.
171. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract*. 2013;19(2):337-72.
172. Allied Health Sciences Section Ad Hoc Nutrition Committee, Aills L, Blankenship J, Buffington C, Furtado M, Parrott J. ASMBS allied health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(5 Suppl):S73-108.
173. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4823-43.
174. Burgos MGPA. Abordagem dietoterápica nos diferentes procedimentos cirúrgicos. In: Burgos MGPA, Lima DS, Coelho PBP. Nutrição em cirurgia bariátrica. Rio de Janeiro: Rubio; 2011.
175. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248-56.
176. Elliot K. Nutritional considerations after bariatric surgery. *Crit Care Nurs Q*. 2003;26(2):133-8.
177. Martin L, Benotti P. Preoperative evaluation and preparation of bariatric surgery candidates. In: Martin LF, editor. Obesity surgery. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 95-109.
178. Randall A, Colucci MS. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: a viable option. *Postgrad Med*. 2011;123(1):242-50.
179. Bosnic G. Nutritional requirements after bariatric surgery. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2014;26(2):255-62.
180. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):739-58.
181. Adoçantes [Internet]. [S.l.]: Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [acesso em 25 ago 2017]. Disponível em: <http://abiad.org.br/wp-content/uploads/2017/02/cartilha-adocantes-abiad.pdf>.
182. World Health Organization. eHealth – tools & services: needs of the member states. Report of the WHO Global Observatory for eHealth. Geneva; 2006.
183. Wu S, Chaudhry B, Wang J, Maglione M, Mojica W, Roth E 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.
184. Fjeldsoe BS, Marshall AL, Miller YD. Behavior change interventions delivered by mobile telephone short-message service. *Am J Prev Med*. 2009;36(2):165-73.
185. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R 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(5):1349-54.
186. Huang MC, Hsu CC, Wang HS, Shin SJ. 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(2):233-9.
187. Freeman J, Lyons L. The use of continuous glucose monitoring to evaluate the glycemic response to food. *Diabetes Spect*. 2008;21(1):134-7.
188. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(11):787-94.

Gerenciamento da perda de peso em pacientes com diabetes *mellitus* tipos 1 e 2

Introdução

A obesidade pode ser caracterizada por índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ para adultos^{1,2} e $> 27 \text{ kg/m}^2$ para idosos.^{2,3} Em crianças, o diagnóstico clínico pode ser feito utilizando-se as curvas de crescimento de peso para altura ou de IMC para idade. Considera-se a presença de obesidade, em crianças menores de 5 anos, quando peso para a estatura ou o IMC para a idade $>$ escore-Z +3 ou $>$ percentil 99,9; em crianças de 5 a 10 anos, quando o IMC para a idade for $>$ escore-Z +2 ou $>$ percentil 97; e em adolescentes, quando IMC para idade for $>$ escore-Z+2 ou $>$ percentil 97.^{2,4,5} Outras medidas antropométricas e/ou de composição corporal podem auxiliar no diagnóstico de obesidade, fornecendo dados sobre a adiposidade corporal.

Sobrepeso e obesidade têm-se tornado cada vez mais frequentes. Estima-se uma prevalência de cerca de 40% de IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ no mundo todo, entre homens e mulheres adultos.⁶ Em estudo multicêntrico, internacional, realizado em população com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), foi observada prevalência de 28,6% de sobrepeso e de 61,7% de obesidade.⁶ Em adultos jovens com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), estima-se que a prevalência de sobrepeso seja em torno de 12,5 a 33,3%.^{7,8}

Mudanças prejudiciais do estilo de vida, como determinados hábitos alimentares, sedentarismo e maior consumo de alimentos com alta densidade energética, são os principais fatores que contribuem para o aumento da prevalência de obesidade.⁹ Na população diabética, o uso intensivo de terapia insulínica e a supervalorização das metas glicêmicas têm resultado em aumento das taxas de hipoglicemia grave e contribuído para a predisposição ao ganho de peso.⁶

Em indivíduos adultos com DM2 e sobrepeso ou obesidade, a manutenção de uma perda de peso modesta, em torno de 5% do peso inicial, tem demonstrado bons resultados no controle glicêmico e na redução da necessidade de medicamentos antidiabéticos.¹⁰ Além disso, há evidências de que a manutenção da perda de peso pode retardar a progressão de pré-diabetes para DM2.^{10,11}

Os objetivos do tratamento da obesidade, em pacientes adultos, são a perda de peso e a redução da gordura corporal e do risco de doenças cardiovasculares.¹² Em pacientes com distúrbios alimentares, todavia, a perda de peso, como objetivo do tratamento, precisa ser avaliada cuidadosamente, pois os distúrbios comportamentais devem ser tratados antes que se defina a meta de perda de peso. É importante estipular metas terapêuticas individuais e realistas no tratamento da obesidade em indivíduos que apresentam distúrbios alimentares.¹³

Terapia medicamentosa e cirurgia metabólica

Além do tratamento dietoterápico, o manejo clínico da obesidade inclui: prática de exercícios físicos, terapia comportamental, uso de medicamentos e cirurgia metabólica. Essas duas últimas modalidades terapêuticas podem ser prescritas, para alguns pacientes cuidadosamente selecionados, como terapias adjuvantes ao tratamento dietoterápico, à prática de exercícios físicos e à terapia comportamental.¹⁴

Recomenda-se prática de exercícios físicos, dietoterapia e terapia comportamental por pelo menos 6 meses antes que se considere terapia medicamentosa.¹⁵

O método de tratamento para perda de peso deve ser selecionado considerando-se as preferências do paciente, a previsão de falhas na execução do tratamento e os recursos disponíveis.¹⁵ A cirurgia bariátrica é reconhecida, atualmente, como uma estratégia terapêutica efetiva para alguns pacientes obesos com DM2. Em contraste, a literatura sobre os efeitos da cirurgia em pacientes obesos com DM1 ainda é limitada.¹⁶

Maraka *et al.*¹⁷ descreveram o impacto da cirurgia bariátrica no metabolismo de 10 pacientes com DM1 em comparação com 118 pacientes com DM2 insulino dependentes. Os dois grupos obtiveram perda de peso similar após 2 anos de cirurgia. No entanto, enquanto os indivíduos do grupo com DM2 tiveram melhora significativa do controle glicêmico e redução do uso de medicamentos anti-hipertensivos e antidiabéticos, o grupo com DM1 não apresentou resultados semelhantes.¹⁷ Esse estudo reforça os achados de que a cirurgia bariátrica não promove o resultado esperado na melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1, mesmo com a obtenção de perda de peso desejável.⁸

Em outro estudo, retrospectivo, 10 pacientes com DM1 e 20 pacientes com DM2 foram avaliados por um período de 55 meses após a cirurgia metabólica. Os resultados observados após a cirurgia nos dois grupos de pacientes foram redução do excesso de peso corporal e diminuição da necessidade de insulina, bem como remissão da hipertensão e da dislipidemia. O efeito no controle glicêmico nos pacientes com DM1, entretanto, foi inexpressivo.¹⁸

A cirurgia bariátrica como opção terapêutica em indivíduos obesos com DM1 pode ser considerada para alguns pacientes cuidadosamente selecionados. No entanto, ainda há poucas evidências quantitativas e qualitativas sobre a cirurgia nesses pacientes; assim, mais estudos prospectivos e bem delineados

são necessários. Os dados acumulados na literatura até o momento demonstram que a cirurgia metabólica é uma alternativa para promover a redução de peso, mas não necessariamente para melhorar o controle glicêmico de pacientes com DM1.⁸

Planejamento dietoterápico

Inicialmente, a decisão sobre a perda de peso deve ser conjunta, envolvendo o clínico e o seu paciente.¹⁵ O profissional de saúde deve verificar a disposição do paciente para alcançar a perda de peso e determinar conjuntamente os objetivos e as estratégias do tratamento.¹⁴ O interesse e o comprometimento do paciente são cruciais para o sucesso do tratamento.¹⁵

A abordagem nutricional pode variar conforme as dificuldades apresentadas pelo paciente. Posturas muito rigorosas, sem considerar as particularidades de cada caso, tornam-se infrutíferas.¹⁹ Planos terapêuticos com dietas mais flexíveis são recomendados em casos de distúrbios alimentares.¹³ Ressalta-se a importância de identificar comportamentos de risco, como a omissão da insulinoterapia com o objetivo de perda de peso, em pacientes com DM1 que apresentam distúrbios alimentares.²⁰

Para motivar o paciente e favorecer a sua adesão ao tratamento, pode-se propor um plano alimentar com valor energético correspondente às necessidades calculadas, porém abaixo da sua ingestão alimentar habitual.¹⁹

Intervenções mais intensivas, com dietas de valor energético muito baixo, quando orientadas por profissional capacitado, com monitoramento clínico rigoroso e esquema de seguimento em curto prazo, podem promover perda de 10 a 15% do peso corporal inicial. No entanto, o ganho de peso é frequente após o término do tratamento, sem a inclusão de um programa de manutenção de perda de peso em longo prazo. Dieta com valor energético muito baixo pode ser definida como aquela com teor energético < 800 kcal/dia ou que forneça < 50% do gasto energético de repouso do paciente.^{14,21,22}

Planos alimentares com valor energético muito baixo podem reduzir 8 a 10% do peso inicial em 6 meses; dietas extremamente restritivas, de 250 a 800 kcal/dia, atingirão esse objetivo mais rapidamente. Essa abordagem, entretanto, apresenta maiores riscos de complicações, como desequilíbrios eletrolíticos e deficiências de nutrientes.^{19,23} Dessa forma, uma proposta de redução gradativa da ingestão energética parece ser mais interessante.¹⁹

Os protocolos atuais para o tratamento da obesidade recomendam que a redução energética total seja relacionada ao IMC. Indicam-se redução de 300 a 500 kcal/dia para indivíduos com IMC entre 27 e 35 kg/m² e redução de 500 a 1.000 kcal/dia para indivíduos com IMC > 35 kg/m².^{12,15,19}

Tradicionalmente, sugere-se ingestão de 45 a 60% de calorias provenientes dos carboidratos; recentemente, porém, dietas com quantidades restritas de carboidratos têm sido recomendadas por alguns especialistas e, até mesmo, escolhidas por alguns pacientes.²⁴

Em estudo de metanálise, Snorgaard *et al.*²⁴ concluíram que dietas com restrição de carboidratos, com teor glicídico < 45% do valor energético total (VET), tiveram melhor efeito no controle glicêmico de pacientes com DM2, em compara-

ção a dietas com teor de carboidratos entre 45 e 60% do VET. Esses resultados foram observados após 3 a 6 meses de intervenção. No entanto, em longo prazo, após 1 ano ou mais de intervenção, o efeito no controle glicêmico foi similar com os dois tipos de dietas. Os planos alimentares hipocalóricos são eficazes na promoção da perda de peso, independentemente da composição de macronutrientes.^{14,25}

No planejamento dietoterápico, é importante considerar o estado de saúde prévio do indivíduo, as suas preferências e os aspectos culturais, além das condições socioeconômicas.^{10,22} Substitutos de refeições também podem ser propostos para alguns pacientes. Esse tipo de recurso terapêutico pode auxiliar na perda de peso, desde que prescrito por profissionais capacitados e com monitoramento clínico rigoroso.²⁶

Em crianças e adolescentes com sobrepeso, o manejo clínico deve incluir monitoramento do IMC, restrição da ingestão energética e prática de exercícios físicos. Os planos alimentares devem ter valor energético suficiente para promover um adequado crescimento.²⁷ Para crianças e adolescentes em geral, o VET do plano alimentar pode ser definido considerando-se o gasto energético total (GET) do paciente, que pode ser estimado com base nos dados de peso, altura, idade e nível de atividade física, com a utilização de equações preditivas específicas para meninas e meninos. Há equações específicas para sobrepeso/obesidade.²⁸

Não se recomenda uma perda de peso rápida com dietas restritivas para crianças. O plano terapêutico deve ser traçado de forma individualizada e instituído gradativamente, com o paciente e a sua família, evitando-se a imposição de dietas rígidas. O planejamento inadequado da intervenção pode levar ao prejuízo do crescimento e à redução da massa muscular. A velocidade de crescimento deve ser monitorada durante toda a intervenção nutricional.⁹

Para o cálculo do VET do plano alimentar, o peso desejável para a idade deve ser estipulado de forma realista e gradativamente ajustado de acordo com o crescimento e o desenvolvimento da criança. Uma boa alternativa é definir como desejável o peso correspondente a IMC > percentil 85 e ≤ percentil 97, considerando-se as curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde,^{4,5} de acordo com o IMC inicial, devendo-se levar em consideração, também, a ingestão energética habitual do paciente.

Manejo clínico e seguimento

Para muitos indivíduos com DM2 obesos, uma perda de peso inicial de 5% é necessária para produzir resultados benéficos no controle glicêmico, no perfil lipídico e na pressão sanguínea. A meta de perda de peso para adultos obesos pode ser estipulada em até 10% do peso inicial.¹⁵ Após a perda de peso inicial, é importante manutenção da perda de peso em torno de 7%.¹⁴

Para crianças obesas, os resultados esperados do tratamento podem ser: (1) redução gradativa do peso, para adolescentes e crianças com peso corporal maior que o ideal esperado na fase adulta; (2) manutenção do peso corporal; (3) velocidade de ganho de peso mais lenta; (4) redução das morbidades associadas à obesidade.^{9,29}

As mudanças de hábitos e de comportamentos alimentares ocorrem em médio ou longo prazo. Quando os grupos de educação nutricional são associados a atendimento individual, os resultados podem ser observados mais precocemente.⁹ A mudança de hábitos de vida com abordagem multidisciplinar é necessária para uma perda de peso efetiva e persistente, com incentivo à redução do consumo alimentar excessivo e ao aumento da prática de exercícios físicos.¹²

Adultos com DM2 e sobrepeso que participaram de programas intensivos de perda de peso com foco na mudança do estilo de vida demonstraram melhora no controle glicêmico e na qualidade de vida.^{30,31}

Programas intensivos de tratamento que enfatizem a mudança do estilo de vida devem incluir ≥ 16 sessões em 6 meses, com foco em dietoterapia, exercícios físicos e estratégias comportamentais para atingir o déficit energético planejado.¹⁴ Esse tipo de intervenção deve ser realizado por profissional capacitado tanto em modelo de consultas individuais quanto em modelo de consultas em grupo.

Pacientes adultos diabéticos com sobrepeso ou obesidade, que obtêm perda de peso com esse tipo de programa intensivo, devem ser inseridos em programas abrangentes de controle de peso em longo prazo, com duração de 1 ano ou mais, que forneçam seguimento pelo menos uma vez por mês, com profissional capacitado, enfatizando a monitorização contínua do peso, a manutenção de dieta hipocalórica e a prática de exercícios físicos com frequência de 200 a 300 minutos/semana.¹⁴

Quando prescritas por profissionais capacitados e com monitorização clínica rigorosa, as intervenções em curto prazo, de cerca de 3 meses – com dietas de muito baixo valor energético (≤ 800 kcal/dia) e terapia com uso de substitutos de refeições –, podem promover perda de peso maior em pacientes adultos, de 10 a 15% do peso inicial, em comparação com programas intensivos de tratamento que enfatizam a mudança do estilo de vida, os quais promovem perda de cerca de 5%. No entanto, após o término do tratamento intensivo com dieta de muito baixo valor energético, o ganho de peso será maior, caso não haja a inclusão de um programa abrangente de controle de peso em longo prazo.^{14,22,32}

Quando o paciente alcança a meta de perda de peso, pode-se considerar que o tratamento teve um bom resultado. A partir de então, o indivíduo pode entrar na fase de manutenção do peso e monitoramento em longo prazo. Se, entretanto, ainda persistir excesso de peso significativo, mesmo após redução de 10% do peso corporal inicial, e se não houver redução dos fatores de risco associados à obesidade, esforços deverão ser feitos para reinstaurar novo tratamento, a fim de obter maior redução de peso.¹⁵

Nos casos de insucesso do tratamento, quando o paciente não atinge a meta de perda de peso, uma reavaliação é necessária. O elemento-chave a considerar é o nível de motivação do paciente para continuar o tratamento. Se o paciente tiver alta motivação, os objetivos e as estratégias do tratamento devem ser revisados. Se a motivação do paciente for baixa, o tratamento clínico pode ser descontinuado, mas

o paciente deve ser encorajado a esforçar-se para alcançar perda de peso ou para evitar ganho de peso. Ainda que o tratamento clínico para perda de peso seja descontinuado, o manejo clínico dos fatores de risco, incluindo o diabetes mellitus (DM), deve ser continuado.¹⁵

Os fatores que levaram a uma falha na perda de peso devem ser prontamente investigados. Eles podem ser relacionados a consumo energético, gasto energético, participação em sessões de aconselhamento psicológico/comportamental, intercorrências psicossociais e doenças psiquiátricas, como depressão e distúrbios alimentares.¹⁵

Evidências sugerem que mais de 80% dos indivíduos adultos que perdem peso retornam gradualmente ao seu ganho. Por sua vez, pacientes que continuam a usufruir de programas de manutenção do peso, os quais incluem profissionais de saúde, educadores e monitoramento médico, têm maiores chances de assegurar a perda de peso.¹⁵

O gerenciamento da perda de peso em pacientes com diabetes, adultos ou crianças, deve ser executado de maneira planejada, com metas bem delineadas e de forma bilateral (entre a equipe multiprofissional e o paciente), com foco na mudança de hábitos de vida e com apoio psicossocial, incluindo programas de seguimento em longo prazo, modelos de atendimento e estratégias terapêuticas capazes de satisfazer as demandas do paciente e do serviço de saúde.

Recomendações e conclusões

Quadro 1. Tratamento medicamentoso.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Na escolha dos medicamentos antidiabéticos para pacientes com DM2 e sobrepeso ou obesidade, devem-se levar em consideração os efeitos dos medicamentos no ganho de peso. ¹⁴	D
Sempre que possível, deve-se considerar a redução de medicamentos prescritos para o tratamento de comorbidades que evidentemente estejam associados ao ganho de peso. ¹⁴	E
O uso de medicamentos no tratamento da obesidade pode ser eficaz em pacientes com DM2 e IMC ≥ 27 kg/m ² e deve ser associado a dietoterapia, prática de exercícios físicos e terapia comportamental. ^{14,15}	A
Se a perda de peso obtida com o uso de medicamentos for $< 5\%$ do peso inicial após 3 meses, ou se houver, a qualquer momento, alguma intercorrência em relação à segurança ou à tolerabilidade, o medicamento deve ser suspenso; no lugar, uma medicação alternativa ou outra abordagem terapêutica deve ser considerada. ¹⁴	A

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de massa corporal.

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 modeloss animais; E: consenso entre especialistas ou experiência clínica.

Quadro 2. Cirurgia metabólica.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A cirurgia metabólica pode ser recomendada como opção terapêutica em pacientes adultos com DM2 e IMC ≥ 40 kg/m ² , independentemente do nível de controle glicêmico ou da complexidade do esquema terapêutico, e em adultos com IMC entre 35,0 e 39,9 kg/m ² , quando a hiperglicemia for inadequadamente controlada, mesmo com terapia medicamentosa otimizada e mudança do estilo de vida. ¹⁴	A
A cirurgia metabólica deve ser realizada em um centro especializado, com equipe multidisciplinar experiente no manejo de pacientes diabéticos e em cirurgias gastrointestinais. ^{14,33}	C
Suporte multiprofissional em longo prazo e esquema de monitorização do estado nutricional devem ser oferecidos ao paciente nos períodos pré e pós-cirúrgico. ^{14,33}	C
Indivíduos candidatos a cirurgia metabólica devem ser avaliados por profissional da saúde mental. ^{14,33}	B
A cirurgia deve ser postergada quando houver história de uso abusivo de substâncias e de álcool, depressão grave, ideação suicida ou outra condição de saúde mental, devendo o paciente ser encaminhado para avaliação e tratamento em centro especializado. ^{14,33}	C

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; IMC: índice de massa corporal.

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.

Quadro 3. Tratamento dietoterápico e manejo clínico.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Dieta, atividade física e terapia comportamental devem ser programadas para atingir perda de peso de 5 a 10% do peso inicial em pacientes adultos. ^{14,15}	A
O tratamento de pacientes adultos deve ser preferencialmente intensivo (cerca de 16 consultas em 6 meses), com foco em dietoterapia, exercícios físicos e estratégias comportamentais, a fim de alcançar déficit de 300 a 500 kcal/dia para pacientes com sobrepeso e de 500 a 1.000 kcal/dia para pacientes com obesidade. ^{12,14,15,19}	A
Os planos alimentares devem ser individualizados e conter restrição energética para obtenção da perda de peso desejada em pacientes adultos, sendo igualmente eficazes as dietas isocalóricas com diferentes quantidades de carboidratos, proteínas e lipídios. ¹⁰	A
Programas abrangentes para o controle de peso em longo prazo devem oferecer, no mínimo, um encontro mensal. Para pacientes adultos, deve-se encorajar a monitorização do peso (uma ou mais vezes por semana), bem como a manutenção de uma dieta hipocalórica e a prática de exercícios físicos com 200 a 300 minutos/semana (cerca de 30 a 40 minutos/dia). ¹⁴	A
Dietas de muito baixo valor energético (≤ 800 kcal/dia) e substitutos de refeições podem ser prescritos por profissionais capacitados para alguns pacientes adultos, cuidadosamente selecionados, sendo necessário um monitoramento clínico mais rigoroso. No entanto, essas dietas não são mais eficazes no tratamento da obesidade do que aquelas de baixo valor energético (> 1.000 kcal/dia). ^{14,15}	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. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva; 1998. Technical Report Series 894.
- Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011. 76 p.
- The Nutrition Screening Initiative. Incorporating nutrition screening and interventions into medical practice: a monograph for physicians. Washington, DC: American Academy of Family Physicians, The American Dietetic Association, National Council on Aging Inc.; 1994.
- World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. Geneva; 2006.
- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ. 2007;85(9):660-7.
- Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, Bain S, Petrie J, Franek E et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:29.
- Minges KE, Whittemore R, Grey M. Overweight and obesity in youth with type 1 diabetes. Annu Rev Nurs Res. 2013;31:47-69.

8. Rizvi AA. The evolving role of bariatric surgery in patients with type 1 diabetes and obesity. *Integr Obes Diabetes*. 2016;2(2):195-9.
9. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Nutrologia. *Obesidade na infância e adolescência: manual de orientação*. São Paulo; 2008. 116 p.
10. American Diabetes Association. 4. Lifestyle management. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):33-43.
11. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among people at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;163(6):437-51.
12. Cerezo C, Segura J, Praga M, Ruilope LM. Guidelines updates in the treatment of obesity or metabolic syndrome and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(3):196-203.
13. García-Mayor RV, García-Soidán FJ. Eating disorders in type 2 diabetic people: brief review. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(3):221-4.
14. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):57-63.
15. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity. *The practical guide identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. [S.l.]: NHLBI Obesity Education Initiative; 2000. 80 p.
16. Mahawar KK, de Alwis N, Carr WR, Jennings N, Schroeder N, Small PK. Bariatric surgery in type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Obes Surg*. 2016;26(1):196-204.
17. Maraka S, Kudva YC, Kellogg TA, Collazo-Clavell ML, Mundi MS. Bariatric surgery and diabetes: implications of type 1 versus insulin-requiring type 2. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(3):552-7.
18. Robert M, Belanger P, Hould FS, Marceau S, Tchernof A, Biertho L. Should metabolic surgery be offered in morbidly obese patients with type I diabetes? *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(4):798-807.
19. Bertosello VR et al. Obesidade: enfrentamento das dificuldades na abordagem nutricional ambulatorial. In: Navarro AM, Japur CC, Sicchieri JF, Chiarello PG, Garcia RWD. *Atualidades em alimentação e nutrição hospitalar*. Atheneu: Rio de Janeiro; 2017. p. 363-82.
20. Herpertz S, Albus C, Kielmann R, Hagemann-Patt H, Lichtblau K, Köhle K et al. Comorbidity of diabetes mellitus and eating disorders: a follow-up study. *J Psychosom Res*. 2001;51(5):673-8.
21. Atkinson RL. Low and very low calorie diets. *Med Clin North Am*. 1989;73(1):203-15.
22. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(8):1283-93.
23. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, Makris AP, Rosenbaum DL, Brill C et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(3):147-57.
24. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000354.
25. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;360(9):859-73.
26. Raynor HA, Anderson AM, Miller GD, Reeves R, Delahanty LM, Vitolins MZ et al. Partial meal replacement plan and quality of the diet at 1 year: Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) trial. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(5):731-42.
27. Silverstein J, Klingensmith G, Cooperland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(1):186-212.
28. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients)*. Washington, DC: National Academy Press; 2002/2005.
29. Gee M, Mahan LK, Escott-Stump S. Weight management. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause's food and nutrition therapy*. 12nd ed. St. Louis, MO: Saunders-Elsevier; 2008. p. 532-62.
30. Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K et al. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):163-71.
31. Holland-Carter L, Tuerk PW, Wadden TA, Fujioka KN, Becker LE, Miller-Kovach K et al. Impact on psychosocial outcomes of a nationally available weight management program tailored for individuals with type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2017;31(5):891-7.
32. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):14-23.
33. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: cosponsored by American Association Of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society For Metabolic and Bariatric Surgery. *Endocr Pract*. 2013;19(2):337-72.

Atividade física e diabetes *mellitus*

Introdução

A atividade física é um dos pilares do tratamento do diabetes. Assim, o combate ao sedentarismo tem impacto bastante significativo tanto na melhora do controle glicêmico quanto na melhora de certas comorbidades, como excesso de peso, hipertensão arterial, dislipidemia, risco cardiovascular, insônia, entre outras.^{1,2} A prática regular de exercício físico é benéfica para qualquer indivíduo, com ou sem diabetes. Em crianças e adolescentes, a prática é fundamental para o desenvolvimento físico e mental; já em adultos, tem grande relevância no aspecto cardiovascular;³ em idosos, por sua vez, além dos benefícios já citados, a atividade física é importante para a manutenção da massa magra, ajudando também na prevenção e no tratamento da sarcopenia.

Grande proporção de indivíduos com diabetes não pratica exercícios físicos regularmente. Nos Estados Unidos da América, estima-se que 39% dos adultos com diabetes sejam fisicamente ativos, em comparação com 58% dos americanos adultos sem diabetes; entre aqueles com mais de 60 anos e diabetes, o percentual de ativos é de 28%.^{4,5} Apesar disso, tanto no diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) quanto no diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), o exercício físico pode requerer cuidados especiais. Assim, é papel de todo profissional de saúde estimular – e capacitar – indivíduos com diabetes, de todas as idades, a praticar exercícios físicos regularmente, de maneira progressiva e segura.

Conceitos gerais relacionados com a atividade física

Atividade física: movimento corporal produzido pela contração da musculatura esquelética, o que requer gasto energético, além do gasto energético de repouso.

Condicionamento cardiorrespiratório: (também chamado de condicionamento aeróbico ou condicionamento de *endurance*) habilidade do sistema respiratório em suprir oxigênio durante a atividade física sustentada. O padrão-ouro para a medição do preparo cardiorrespiratório é o teste de consumo (volume) máximo de oxigênio (VO_{2max}), que consiste em calorimetria indireta em teste de esteira, correlacionando a intensidade do exercício (pela velocidade e pela inclinação da esteira, além da frequência cardíaca) com o consumo de oxigênio (calorimetria indireta). O VO_{2max} pode ser estimado com acurácia por meio de testes-padrão de esforço na esteira, sem a calorimetria indireta.⁶

Condicionamento físico: inclui preparo cardiovascular, condicionamento (massa) muscular e flexibilidade.

Condicionamento muscular: refere-se à força (quantidade de força que o músculo pode exercer) e ao *endurance* muscular (habilidade do músculo em continuar a realizar o exercício, sem entrar em fadiga).

Exercício aeróbico: consiste em movimentos rítmicos, repetitivos e contínuos de um mesmo grande grupo muscular por, pelo menos, 10 minutos por sessão. Caracteriza-se por baixos níveis de contrações musculares, as quais, entretanto, são mais prolongadas em duração e usam carboidratos, gorduras e alguma proteína para oxidação mitocondrial no músculo. O metabolismo aeróbico é a forma primária de produção de energia durante exercícios como corrida, ciclismo, natação e esportes de *endurance*. Outros exemplos de exercício aeróbico são caminhada, hidroginástica etc. Quando praticado em intensidade e frequência suficientes, esse tipo de exercício melhora o condicionamento cardiorrespiratório.

Exercício de resistência: constituído por atividades que usam a força muscular para movimentar um peso ou trabalhar contra uma carga de resistência. Exercícios anaeróbicos são caracterizados por alta intensidade de contrações musculares. Exemplos incluem: levantamento de peso, exercícios com máquinas de musculação e atividades isométricas. Se executados regularmente e com intensidade moderada a alta, os exercícios de resistência melhoram o condicionamento muscular.

Exercício físico: tipo de atividade física. Movimento corporal planejado, estruturado e repetitivo executado para melhorar ou manter um ou mais dos componentes do condicionamento físico.

Flexibilidade: capacidade de amplitude dos movimentos articulares.

Glicogenólise: quebra do glicogênio para liberação de glicose.

Glicólise: conjunto de reações nas quais a glicose é oxidada, produzindo duas moléculas de piruvato, duas moléculas de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) e dois equivalentes reduzidos de dinucleótido de nicotinamida e adenina (*nicotinamide adenine dinucleotide*, NADH+), que serão introduzidos na cadeia respiratória ou na fermentação. A glicólise é uma das principais rotas para geração de ATP nas células, estando presente em todos os tipos de tecidos.

Gliconeogênese: ou neoglicogênese (“formação de novo açúcar”), é a produção de glicose a partir de compostos aglicanos (não açúcares ou não carboidratos). A maior parte desse processo é realizada no fígado (principalmente em condições de jejum), sendo uma menor parte feita no córtex dos rins.

Em humanos, os principais precursores são: lactato, glicerol e aminoácidos, principalmente alanina.

Intensidade do exercício aeróbico: é moderada quando o exercício envolve entre 40 e 60% do $VO_{2\text{máx}}$ (~ 50 a 70% da frequência cardíaca máxima [$FC_{\text{máx}}$]) e vigorosa quando o exercício envolve > 60% do $VO_{2\text{máx}}$ (> 70% da $FC_{\text{máx}}$).

Intensidade do exercício de resistência: é considerada alta se a resistência for > 75% do máximo que pode ser levantado de uma única vez ($\geq 75\%$ em uma repetição máxima [RM]) e moderada quando a resistência for equivalente a 50 a 74% em uma RM.⁷

MET: equivalente metabólico (do inglês, *metabolic equivalent*), é a unidade de intensidade de gasto energético equivalente ao gasto

energético em repouso. Um MET equivale ao gasto médio de um adulto sentado em repouso, por metro quadrado de superfície corporal, e corresponde a aproximadamente 3,5 mL/kg/min de oxigênio. A intensidade de um exercício pode ser medida por MET/h, ou seja, intensidade por duração.

$VO_{2\text{máx}}$: capacidade máxima de transporte e metabolização de oxigênio durante um exercício físico. Trata-se da variável fisiológica que melhor reflete a capacidade aeróbica de um indivíduo. A sigla corresponde a volume máximo de oxigênio (O_2). Essa variável expressa um fluxo, ou seja, litros de oxigênio por minuto (mL/min).

Os tipos de exercício físico, com alguns exemplos, são resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Tipos de exercício físico.

Exercício aeróbico		
Definição e frequência recomendada	Intensidade	Exemplos
Definição: movimentos rítmicos, repetitivos e continuados de um mesmo grande grupo muscular por, pelo menos, 10 minutos. Frequência recomendada: mínimo de 150 minutos por semana (ou seja, intensidade moderada).	Moderada: 50 a 70% do $FC_{\text{máx}}$	<ul style="list-style-type: none"> – Ciclismo; – Caminhadas vigorosas; – Natação continuada; – Dança; – Hidroginástica.
	Vigorosa: > 70% do $FC_{\text{máx}}$	<ul style="list-style-type: none"> – Caminhadas vigorosas em subida; – Corrida; – Ginástica aeróbica; – Basquete; – Natação rápida; – Dança vigorosa/rápida.
Exercício resistido		
Definição e frequência recomendada	Intensidade	Exemplos
Definição: exercício de curta duração envolvendo uso de peso, aparelhos de musculação ou, ainda, bandas elásticas com o objetivo de aumentar a força e a resistência musculares. Frequência recomendada: três vezes por semana.	<p>Iniciar por uma série com peso, assegurando 15 a 20 repetições bem executadas.</p> <p>Progredir para duas séries, diminuindo o número de repetições para 10 a 15, com leve aumento da carga (peso). Se não for possível completar as repetições sugeridas com boa execução, reduzir o peso.</p> <p>Progredir para três séries de oito repetições, com aumento da carga, assegurando sempre a boa execução do exercício.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Exercícios com pesos manuais; – Exercícios em máquinas de musculação.

Fonte: adaptada de Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee *et al.*; 2013,⁸ Colberg *et al.*; 2010.⁹

Fisiologia do metabolismo energético durante o exercício

Em condições com elevada disponibilidade de lipídios, os músculos esqueléticos utilizam, principalmente, ácidos graxos como substrato para a síntese de ATP; por sua vez, quando há grande disponibilidade de carboidratos, a glicose passa a ser mais utilizada.

Os carboidratos constituem fonte importante de energia, mas a capacidade de estoque no organismo é limitada. O requerimento básico de glicose pelos tecidos é da ordem de 300 g/dia, enquanto a capacidade de armazenamento na forma de glicogênio é limitada a 100 g/dia. Já as reservas de lipídios do organismo são bem maiores, sendo eles, portanto, a fonte

energética principal, especialmente em situações de jejum e condições basais, ficando a glicose reservada para órgãos mais nobres que dela dependem.

Assim, também durante o exercício físico de intensidade leve a moderada, os ácidos graxos são a fonte principal de energia, sendo mobilizados do tecido adiposo (periférico e intramuscular) pela lipólise e utilizados pelo músculo esquelético, evitando-se a depleção dos estoques de glicogênio, o que comprometeria o desempenho. Já no exercício de alta intensidade, há aumento da disponibilidade e da oxidação de glicose, diminuindo-se a oxidação de lipídios.^{10,11}

A produção endógena (hepática) de glicose aumenta consideravelmente durante o exercício aeróbico. Isso ocorre de forma coordenada com o aumento da captação de glicose

pelo tecido muscular periférico, induzido pelo exercício. Essa regulação está intrinsecamente ligada à ação da insulina e do glucagon. O exercício de intensidade leve a moderada estimula a secreção de glucagon, que favorece a glicogenólise e a gliconeogênese. O glucagon ainda estimula o metabolismo de aminoácidos e a oxidação de gorduras, fornecendo precursores e energia para a gliconeogênese.

A diminuição de insulina durante o exercício é fundamental para a plena resposta glicogenolítica. Experimentalmente, quando a redução dos níveis de insulina é eliminada, a produção endógena de glicose diminui em 50%.¹² Esse efeito no glicogênio é importante para manter estável a glicose durante o exercício físico aeróbico, o que, aumentando a sensibilidade à insulina e o gasto energético, tenderia a ocasionar hipoglicemia, mas isso, na prática, não ocorre em virtude da ação dos hormônios contrarreguladores.

Ao contrário, no exercício de alta intensidade (> 70% FC_{máx}), os níveis de adrenalina e noradrenalina aumentam até 15 vezes em relação ao valor basal, com simultâneo incremento de até sete vezes na produção endógena de glicose. De forma compensatória, em indivíduos sem diabetes, os níveis de insulina dobram logo após uma sessão de exercícios físicos de alta intensidade, fazendo com que a glicemia retorne aos valores normais em até 60 minutos. No indivíduo com DM1, em que a insulina não aumenta, pode haver hiperglicemia após exercício de alta intensidade.¹³

Metabolismo glicêmico pós-exercício

No músculo, o estímulo à captação de glicose continua bem depois, ainda, do término do exercício. O carboidrato ingerido após o exercício será direcionado para a reposição do glicogênio muscular. No fígado, a reposição do carboidrato após o exercício, dada a maior sensibilidade hepática à insulina nesse momento, leva a uma síntese de glicogênio hepático, e a maior parte dessa glicose absorvida após o exercício será metabolizada de maneira não oxidativa.¹⁴

Impacto do exercício físico na glicemia em indivíduos com diabetes

Indivíduos com DM2 e aumento leve a moderado da glicose experimentam, em geral, queda da glicose durante o exercício. Esses pacientes, quando em dieta isolada ou em associação com sulfonilureia, apresentando glicemias pós-prandiais acima de 200 mg/dL, podem ter redução de até 50 mg/dL da glicose após sessões de exercício de 45 minutos.¹⁵

A ingestão de carboidratos é outro aspecto importante para a melhora do exercício de *endurance*, pelo aumento da disponibilidade de glicose para o músculo em trabalho. A quantidade, a forma e o horário de administração da carga de carboidrato oral, assim como a intensidade e a duração do exercício, vão determinar a proporção adequada e o efeito dessa suplementação na manutenção dos níveis de glicose durante e após o exercício físico. Ademais, a ingestão de carboi-

dratos diminui a mobilização de fontes de energia durante o exercício de longa duração (depleção do glicogênio).

A disponibilidade metabólica do carboidrato ingerido depende de diversos fatores, o que torna difícil determinar sua eficiência exata. De qualquer maneira, uma estimativa razoável é que em torno de 40% de uma porção de 50 g de carboidrato ingerida no início do exercício moderado seja metabolizada nos primeiros 60 minutos após a ingestão.¹⁶

Indivíduos em uso de inibidores da SGLT-2 (gliflozinas) tem como efeito metabólico farmacológico a indução de glicosúria, com consequente redução da glicemia, com concomitante redução da insulina (seja endógena, seja administrada, já que a medicação diminuiu a glicemia por mecanismo independente), com diminuição da relação insulina-glucagon na circulação, o que leva a redução da captação de glicose pelo músculo, resultando em aumento da oxidação lipídica, levando ao aumento da síntese e dos níveis circulantes de b-hidroxibutirato, assim como da oxidação deste substrato como fonte energética.

O efeito metabólico de uma dose administrada dura de 24 a 48 horas, sendo que enquanto o ritmo de filtração glomerular aumenta com o peso corporal, a glicosúria em 24 horas induzida por esses medicamentos é relativamente constante, variando cerca de 18% entre o obeso e o magro (96 a 117 g, respectivamente) de modo que se o medicamento é eficaz no obeso insulino-resistente, por outro lado o impacto metabólico do déficit de carboidrato induzido e a cetogênese tendem a ser maiores em pessoas com menor peso corporal e com menor ingestão dietética de carboidratos. Assim, esses pacientes estão em maior risco de desenvolverem cetoacidose normoglicêmica, especialmente na presença de condições que aumentem o risco desta complicação, como a redução acentuada da insulina administrada (DM1 e DM2 insulinizado), a redução da ingestão de carboidratos na dieta (dietas *low carb* ou cetogênicas), ingestão excessiva de álcool, doenças intercorrentes ou atividade física extenuante.¹⁷⁻¹⁹

Em razão da falência do mecanismo adaptativo da secreção de insulina nos exercícios aeróbicos e anaeróbicos, podem ocorrer hipo ou hiperglicemias. Durante o exercício aeróbico, a falha ou a impossibilidade de redução dos níveis de insulina circulante em indivíduos com DM1 limita a produção de glicose hepática, favorecendo a ocorrência de hipoglicemia. A exposição prévia a qualquer exercício aeróbico ou à hipoglicemia também bloqueia a produção de glicose durante o exercício subsequente, pela diminuição da resposta contrarregulatória (glucagon e catecolaminas), favorecendo a exposição do indivíduo ativo à hipoglicemia.⁸

Em contraste, durante o exercício anaeróbico em indivíduos com DM1, o aumento de catecolaminas e a perda da regulação, com elevação compensatória da insulina ao final do exercício vigoroso, ampliam a produção hepática de glicose e limitam a disponibilização de glicose ao músculo esquelético, com propensão a aumento dos níveis de glicose circulante, podendo ocorrer hiperglicemia. É importante ressaltar que muitos exercícios mesclam ambas as características (aeróbicas e anaeróbicas).

Adaptações metabólicas resultantes de atividade física regular

As adaptações crônicas dependem dos parâmetros do exercício físico (intensidade, duração, frequência e tipo), assim como das características do indivíduo (condicionamento físico, doenças presentes, genética etc.). O exercício de *endurance* (aeróbico de resistência, tipicamente de intensidade moderada e longa duração) proporciona ao músculo a capacidade de usar melhor o oxigênio e os combustíveis presentes no sangue, enquanto o exercício resistido (musculação) trabalha a geração de força (por exemplo: hipertrofia e aumento da força de contração). Com relação ao metabolismo da glicose, o treinamento físico resulta em diminuição da secreção de insulina (a basal e a estimulada por glicose); enquanto isso, no músculo esquelético, tanto o treinamento aeróbico quanto o resistido levam a aumento da expressão do transportador de glicose tipo 4 (*glucose transporter type 4*, GLUT4) muscular, com aumento da capacidade de transporte de glicose nos indivíduos treinados, melhorando a sensibilidade periférica à insulina. O mecanismo pelo qual as atividades físicas aeróbica e resistida aumentam a captação periférica de glicose é semelhante, embora o exercício resistido tenha mais chances de induzir ganho de massa muscular e, portanto, capacidade de armazenamento de glicose.^{20,21}

A atividade física é um dos pilares do tratamento do diabetes e da vida saudável. Todo profissional de saúde precisa ter como prioridades a promoção da prática regular de exercícios físicos e o combate ao sedentarismo. Todos os pacientes com DM devem praticar exercício físico aeróbico/resistido, de acordo com a capacidade/necessidade.

Avaliação do paciente antes da atividade física

Indivíduos com diabetes podem necessitar de avaliação antes de iniciar um programa de exercícios físicos, especialmente na presença ou na suspeita de complicações relacionadas ao diabetes, como doença cardiovascular, hipertensão arterial, neuropatia ou comprometimento microvascular.

Para aqueles que querem começar uma caminhada, não há necessidade de avaliação por meio do teste de esteira, já que não há evidência de benefício; ainda, isso poderia tornar o acesso mais complexo, dificultando o combate ao sedentarismo, que é a prioridade.

De qualquer modo, indivíduos com diabetes, antes de iniciar qualquer atividade física mais vigorosa do que uma caminhada intensa, devem passar por avaliação, seja para prevenir oscilações excessivas da glicose, no caso de crianças e adultos jovens com DM1 ou DM2 em uso de insulina ou sulfonilureias, seja pelo risco cardiovascular, seja pela presença de condição que possa determinar cuidados específicos, como no caso de neuropatia autonômica ou periférica graves ou, ainda, de retinopatia pré-proliferativa ou proliferativa.²²

Para indivíduos que pretendem iniciar exercício físico de baixa intensidade, como caminhadas, de modo geral não há necessidade de teste ergométrico de rotina, já que não existe evidência de benefício; ademais, essa exigência pode ser uma barreira para a participação. Para indivíduos com maior risco/suspeita de complicações crônicas, tanto micro quanto macrovasculares, é obrigatória uma avaliação prévia para identificar complicações e prevenir lesões decorrentes do exercício físico.

Não há, na literatura, boas evidências sobre o benefício do teste ergométrico antes do início de um programa de exercícios físicos. De maneira geral, recomenda-se o teste ergométrico nas seguintes condições:

- Idade superior a 40 anos;
- Idade superior a 30 anos e presença de um fator de risco cardiovascular adicional;
- Diagnóstico de DM2 há mais de 10 anos e de DM1 há 15 anos;
- Hipertensão arterial;
- Dislipidemia;
- Tabagismo;
- Retinopatia proliferativa;
- Nefropatia (incluindo microalbuminúria);
- Doença vascular periférica;
- Neuropatia autonômica;
- Doença cardiovascular suspeita ou diagnosticada.

Deve-se estar atento, porém, ao fato de que quanto menor o risco absoluto do indivíduo, maiores as chances de teste falso-positivo, podendo levar a testes invasivos desnecessários.²³

Antes de iniciar um programa de exercícios físicos (pré-participação), o teste ergométrico em esteira deve ser realizado em qualquer paciente com diabetes e risco cardiovascular acima de 10% em 10 anos, estimado pelo *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine*.²⁴

Cuidados associados ao exercício físico em indivíduos com diabetes: hipo e hiperglicemias

Hiperglicemia

Nos indivíduos com DM1 em privação de insulina por 12 a 48 horas ou em uso de dose aquém do necessário (por exemplo, omissão de dose), apresentando hiperglicemia e cetose, o exercício físico pode piorar a hiperglicemia, agravando a cetose e a desidratação. Recomendações tradicionais sugeriam a suspensão do exercício físico em caso de glicemia acima de 250 mg/dL na presença de cetose ou em caso de glicemia acima de 300 mg/dL, mesmo na ausência de cetose.²⁵

Nos indivíduos com DM2, entretanto, caso estejam bem insulinizados ou tenham boa reserva insulínica, especialmente se no período pós-prandial, o exercício de intensidade leve a moderada ajuda a diminuir a glicemia. Pacientes com DM2 não precisam adiar o exercício físico por causa da hiperglicemia, desde que se sintam bem, preparados e aptos para o exercício a que se propõem; a tendência é que os níveis de

glicose caíam com a atividade, que pode ser feita em segurança, devendo-se atentar à hidratação na presença de hiperglicemia.²² Já em pacientes com DM1, o aumento da glicemia após exercício de alta intensidade pode ser evitado com o uso de uma pequena dose adicional de insulina ultrarrápida no meio da atividade ou após o término do exercício, tendo-se o cuidado de observar que, tardiamente, esse exercício aumentará a sensibilidade à insulina, podendo favorecer uma hipoglicemia tardia.

Hipoglicemia

Hipoglicemia é a mais frequente e grave complicação da insulino-terapia intensiva. Esse tratamento aumenta o risco de hipoglicemia em duas a três vezes, sendo maior em homens, adolescentes e naqueles com histórico de hipoglicemia grave. O exercício físico é um dos fatores precipitantes mais frequentes da hipoglicemia, que ocorre por excesso de insulina circulante durante o exercício, seja pelo aumento da absorção de insulina injetada no tecido subcutâneo (induzido pela atividade física), seja pela perda da capacidade endógena de diminuir os níveis circulantes de insulina no exercício, prejudicando a liberação hepática de glicose, o que predispõe o

indivíduo a um quadro de hipoglicemia entre 20 e 60 minutos após o início do exercício. Outro fator importante é perda do mecanismo contrarregulatório por sessões prévias de exercício ou por episódio hipoglicêmico recente. Assim, atletas com DM1 que apresentaram hipoglicemia nos dias precedentes a uma competição estão em maior risco de hipoglicemia associada ao exercício.

O exercício também melhora a sensibilidade à insulina na musculatura periférica, efeito que pode manter-se por várias horas a dias após o exercício, de modo que alguns atletas com DM1 podem apresentar um quadro conhecido como hipoglicemia tardia relacionada ao exercício, o qual pode acontecer quando o atleta está dormindo, determinando, nesses casos, a necessidade de monitoração mais frequente ou de lanches extras.²⁶

Há diversas estratégias para a prevenção de hipoglicemia relacionada ao exercício, em geral incluindo suplementação de carboidratos e redução ou supressão da dose de insulina (Tabela 2). Em crianças e adolescentes com diabetes, a necessidade de carboidrato para prevenir hipoglicemia é elevada, sendo proposta a relação de 1 g de carboidrato/kg/hora, que foi eficiente em evitar hipoglicemia após 1 hora de ciclismo em intensidade moderada.²⁷⁻²⁹

Tabela 2. Redução de *bolus* pré-prandial antes do exercício físico.

Redução da dose de insulina ultrarrápida da refeição pré-exercício conforme a duração e a intensidade do exercício		
Intensidade do exercício (% de VO _{2máx})	Redução da dose de insulina (%)	
	30 minutos de exercício	60 minutos de exercício
25	25	50
50	50	75
75	75	Não aplicar

VO_{2máx}: volume máximo de oxigênio.

Fonte: adaptada de Rabasa-Lhoret *et al.*; 2001.³⁰

Quanto à modalidade do exercício, uma alternativa para minimizar o risco de hipoglicemia é intercalar atividades de “explosão” (como tiros curtos, por exemplo) ou antecipar o exercício resistido, realizando-o antes do treino aeróbico, a fim de minimizar o efeito hipoglicemiante desse último.³¹

Outras estratégias para prevenir hipoglicemia incluem (Tabela 3):

- Sempre portar opções de carboidratos;
- Aumentar a intensidade e a duração da atividade de forma progressiva;
- Horas antes, ingerir carboidrato de lenta absorção, respondendo as reservas de glicogênio;
- Não injetar insulina nos locais próximos aos grupos musculares envolvidos no exercício físico;
- Anotar os treinos, a insulina e a alimentação, além das glicemias relacionadas, para possibilitar a individualização;

– Novas tecnologias, como sensores, monitores contínuos, aplicativos em *smartphones* e relógios monitores, devem ser encorajadas;

– Alimentos contendo carboidratos, glucagon injetável e orientação para tratamento da hipoglicemia devem estar disponíveis em escolas e locais de treinamento;

– Monitores de glicemia contínua e bombas de insulina com tecnologias de autossuspensão de insulina e manejo programado da hipoglicemia são úteis e podem beneficiar pacientes que os utilizam;

– A reposição de carboidrato no exercício físico não deve ser realizada somente após a queda da glicemia, quando a hipoglicemia já será inevitável. Avaliando-se previamente a necessidade, a reposição é feita em porções divididas, evitando a queda da glicose;

– Hipoglicemias noturnas são acentuadas quando a atividade física é feita à tarde/à noite. Redução da taxa basal noturna e/ou ingestão de 15 a 30 g de carboidrato no lanche noturno podem atenuar esse risco.

Tabela 3. Estratégias para prevenir hipoglicemias.

Estratégia	Conduta
Monitoração glicêmica	<p>Medir antes do exercício físico, durante e depois:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Efetuar a medição se o exercício durar mais que 30 a 60 minutos; – Medir duas a três vezes antes, em intervalos de 30 minutos (ver tendência antes de começar); – Se possível, medir a cada 30 minutos durante o exercício físico; – Caso haja histórico de hipoglicemia tardia, medir a cada 2 a 4 horas após o exercício físico; – Em caso de hipoglicemia noturna, medir antes de dormir, uma vez durante a madrugada e ao acordar.
Ingestão de carboidratos	<p>Antes: depende da glicemia. Em geral, a ingestão é necessária em caso de glicemia < 100 mg/dL.</p> <p>Durante:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se a sessão durar mais que 60 minutos, especialmente se a insulina prévia não for reduzida em pelo menos 50%, a ingestão será necessária; – Se o exercício físico for feito durante o pico de ação da insulina, mais carboidrato pode ser necessário. <p>Após: programar lanche ou refeição após o treino.</p>
Ajuste de insulina (importante se a intensidade do exercício for moderada a alta ou muito alta, em treinos com mais de 30 minutos) O médico deve determinar, com o atleta, a melhor estratégia a ser adotada.	<p>Bomba de insulina:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Reduzir a insulina basal em 20 a 50%, uma a duas horas antes do exercício físico; – Reduzir a insulina <i>bolus</i> em até 50% na refeição anterior; – Suspender ou desconectar a bomba ao início do exercício físico. <p>Bombas não podem ser desconectadas ou suspensas em exercício físico por mais de 60 minutos, sem que haja insulina suplementar.</p> <p>Múltiplas doses de insulina:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Reduzir a dose da insulina <i>bolus</i> em até 50% na refeição anterior. <p>Hipoglicemia noturna:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Reduzir a insulina <i>bolus</i> da refeição noturna em 50%.

Fonte: adaptada de Riddell, Perkins; 2006.³²

Atividade física na presença de complicações microvasculares

A presença de retinopatia restringe o tipo de exercício que pode ser praticado (Tabela 4), pois esforços que causem grandes elevações de pressão arterial, especialmente

contrações isométricas e manobra de Valsava, podem ser contraindicados. A nefropatia diabética não implica recomendações específicas, exceto adequação do exercício à capacidade física do indivíduo. Já a neuropatia diabética tem implicação na prescrição do exercício, dependendo do quadro clínico.

Tabela 4. Cuidados relacionados com o exercício físico na presença de retinopatia diabética.

Tipo de retinopatia diabética	Exercícios físicos aceitáveis	Exercícios físicos desaconselháveis	Reavaliação oftalmológica
Sem retinopatia	Determinados por avaliação clínica	Determinados por avaliação clínica	12 meses
Retinopatia não proliferativa leve	Determinados por avaliação clínica	Determinados por avaliação clínica	6 a 12 meses
Retinopatia não proliferativa moderada	Determinados por avaliação clínica	Atividades que possam elevar a pressão arterial: – Levantamento de peso; – Valsalva intenso.	4 a 6 meses
Retinopatia não proliferativa severa	Determinados por avaliação clínica	Atividades que possam elevar a pressão arterial, incluindo esportes de competição intensa.	2 a 4 meses (pode requerer laserterapia)
Retinopatia proliferativa	Condicionamento cardiovascular de baixo impacto: – Natação; – Caminhada; – Exercícios aeróbicos de baixo impacto; – Bicicleta ergométrica (leve); – Exercícios de <i>endurance</i> .	Atividades extenuantes, manobra de Valsava, impacto e “explosão”, incluindo: – Levantamento de peso; – Corrida; – Exercícios aeróbicos de alto impacto; – Esportes com raquete; – Trompete tocado de maneira extenuante.	1 a 2 meses (pode necessitar de laserterapia)

Fonte: adaptada de Sigal *et al.*; 2004.²⁰

A presença de neuropatia periférica pode estar relacionada com perda de sensibilidade protetora nos pés. Se a neuropatia for significativa, devem-se evitar exercícios que suportem o peso. O exercício repetitivo em pé com sensibilidade prejudicada pode levar a ulcerações e fraturas (Tabela 5). A neuropatia pode ser avaliada por exame clínico dos pés, análise de reflexos tendinosos, sensibilidade vibratória e propriocepção.

Já a presença de neuropatia autonômica pode limitar a capacidade individual para o exercício físico. Morte súbita e isquemia miocárdica silenciosa podem ser atribuídas à neuropatia autonômica diabética. Cintilografia miocárdica está

indicada para avaliar a presença e a extensão de doença cardiovascular nesses pacientes. Hipo e hipertensão após exercício vigoroso acontecem com mais frequência em pacientes com neuropatia diabética, especialmente quando iniciando programa de exercícios físicos. A neuropatia autonômica pode prejudicar a regulação térmica, e esses pacientes devem ser orientados a evitar exercícios físicos em extremos de temperatura ambiente, estando especialmente atentos à hidratação. Por aumentar o risco de doença ou morte cardiovascular, pacientes com neuropatia autonômica devem ser investigados de maneira mais invasiva antes do exercício físico.

Tabela 5. Exercícios para pacientes com perda de sensibilidade protetora.

Exercícios contraindicados	Exercícios recomendados
Esteira Caminhada prolongada Corrida Exercícios de <i>step</i>	Natação e hidroginástica Bicicleta Remo Exercícios de cadeira Exercícios de braços Outros exercícios que não exijam sustentação do peso do corpo

Fonte: adaptada de American Diabetes Association;2004.²²

Cuidados especiais para idosos com diabetes *mellitus* tipo 2

No idoso, além da perda de função da célula β , ocorre aumento da adiposidade central, com diminuição da massa magra e aumento da resistência à insulina. A resistência insulínica no idoso está relacionada, também, à redução do tecido muscular, podendo configurar sarcopenia, que eleva o risco de quedas e fraturas, eventos cardiovasculares e perda da autossuficiência. A sarcopenia é três vezes mais frequente no indivíduo com diabetes. O risco de desenvolvê-la aumenta com o tempo de diagnóstico, com o mau controle glicêmico e com o sedentarismo.^{33,34}

Os idosos requerem tratamento especial, pois tendem a maior risco de hipoglicemia, doenças associadas, uso de muitas medicações, inapetência, má absorção, disfunções renais e hepáticas, bem como perda do controle de esfínteres. A ocorrência de hipoglicemia nessa população está associada a piora do declínio cognitivo e aumento de eventos cardiovasculares. A associação de sarcopenia, neuropatia periférica, disautonomia e diminuição de acuidade visual eleva ainda mais o risco e a gravidade de quedas.

Nessa população, é ainda mais importante a associação de exercício resistido e aeróbico (Quadro 1), já que o ganho de massa magra é um objetivo do tratamento, pois melhora a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico, combatendo a sarcopenia e a fragilidade.^{35,36}

Quadro 1. Exercícios físicos para idosos com diabetes.³⁷

Orientações gerais
– Idosos com diabetes devem ser estimulados a permanecer tão ativos quanto a saúde permitir; – O horário e o tipo de atividade física devem ser adequados ao tratamento e às peculiaridades do indivíduo.
Categoria 1: funcionalmente independente
– Encorajar idosos com diabetes funcionalmente independentes a exercitar-se, adotando os mesmos alvos e objetivos dos adultos em geral.
Categoria 2: funcionalmente dependente
– Incentivar programas de exercícios de baixa intensidade, no domicílio, de modo a melhorar o desempenho físico, manter as ABVDs e preservar a mobilidade; – Se possível, proceder a uma avaliação com fisioterapeuta no caso de indivíduos restritos ao domicílio ou confinados ao leito, a fim de exercitar força e flexibilidade de membros superiores e inferiores.
Subcategoria A: frágil
– Instituir treinos leves de equilíbrio e de resistência para melhorar o desempenho físico, aumentar a força de membros inferiores e promover a manutenção do estado geral.
Subcategoria B: demência
– Orientar família e cuidadores quanto a exercícios de manutenção mais seguros, simples e eficazes, que podem ser feitos.
Categoria 3: cuidados paliativos
– Incentivar tipo de exercício físico que seja coerente com a capacidade do indivíduo e com o seu estado de saúde

ABVDs: atividades básicas da vida diária.

Cuidados e recomendações gerais sobre atividade física no diabetes *mellitus*

Todo indivíduo com diabetes deve ser incentivado a praticar exercícios físicos regularmente. O jovem que apresenta bom controle metabólico pode fazer a maioria das atividades com segurança; no adulto, o condicionamento cardiovascular é fundamental para a saúde; no envelhecimento, por sua vez, a manutenção da massa muscular e da funcionalidade passa a ser o foco central.

Cada sessão de exercícios físicos deve incluir períodos de 5 a 10 minutos de aquecimento com exercício aeróbico em baixa intensidade. Após o aquecimento, é preciso fazer alongamento por outros 5 a 10 minutos. Ao final do exercício, o período de resfriamento deve ter também de 5 a 10 minutos, reconduzindo a frequência cardíaca ao nível de repouso.

Cuidados com os pés na atividade física aeróbica são fundamentais para indivíduos com diabetes: tênis adequado, eventualmente com uso de palmilhas especiais (se indicado) e meias apropriadas (sem costura interna), a fim de manter os pés confortáveis e secos, especialmente naqueles com neuropatia diabética. Os indivíduos devem ser sempre lembrados da importância do exame dos pés antes e depois dos exercícios, atentando para o surgimento de bolhas. Um bracelete de identificação deve ser usado pelo atleta com diabetes, especialmente aquele em uso de insulina ou em risco de hipoglicemia.

Para crianças e adolescentes, recomendam-se atividade física aeróbica com duração de 60 minutos por dia (recreativa) e sessão de atividades vigorosas três vezes por semana. Já em adultos, indica-se exercício aeróbico moderado com duração de 150 minutos por semana, exercício aeróbico intenso de 75 minutos por semana ou a combinação das duas intensidades, além de exercícios de fortalecimento muscular no mínimo duas vezes por semana.

Quadro 2. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Qualquer indivíduo, com ou sem diabetes, deve buscar praticar atividade física regular, seja estruturada, seja casual, combatendo o sedentarismo e reduzindo o tempo que se passa sentado ao longo do dia, devendo-se intercalar tempo sentado e atividades leves a cada 30 minutos.	B
Exercícios físicos regulares, com no máximo 48 horas de hábito sedentário, auxiliam na sensibilidade insulínica.	B
A prática combinada de atividades aeróbicas e resistidas deve ser incentivada, com no mínimo 150 minutos de exercícios aeróbicos e duas a três sessões de exercícios resistidos por semana.	B
Crianças e adolescentes com diabetes devem ser incentivados a praticar a mesma carga de atividade física que seus pares da mesma idade sem diabetes.	C
Nos pacientes com DM1, a resposta glicêmica a exercício/atividade física é muito variável, dependendo do tipo de exercício, do horário do dia e da relação com a ingestão de carboidrato anterior, assim como da aplicação de insulina.	B
Monitoramento glicêmico frequente é fundamental para definir ingestão extra de carboidratos, assim como para ajustar doses de insulina.	B
Monitoração contínua de glicose pode servir como medida auxiliar à glicemia capilar para verificação de glicose antes do exercício físico, durante e depois dele. A hipoglicemia induzida pelo exercício pode acontecer durante o exercício físico, logo após a sua realização ou mais tardiamente.	B
Exercício resistido de alta intensidade com peso pode ser feito por jovens com diabetes e sem complicações, mas não é adequado a indivíduos com mais idade ou muito tempo de diagnóstico. Treinos de musculação moderados, com pesos mais leves e muitas repetições, podem ser feitos pela maior parte dos indivíduos com diabetes, a fim de manter ou de aumentar a força muscular.	C
Em pacientes idosos com diabetes e independentes, devem-se instituir as mesmas metas de exercício físico dos adultos em geral (não idosos). Em idosos fisicamente dependentes, frágeis ou com quadros demenciais, devem-se ajustar o tipo e a intensidade do exercício de acordo com as possibilidades.	B
Avaliação médica pré-participação é, em geral, desnecessária para indivíduos assintomáticos antes do início de atividade física de intensidade leve ou moderada. Já indivíduos com maior risco cardiovascular e presença de complicações crônicas devem passar por avaliação antes de iniciar programa de atividade física mais intensa.	B
Pacientes em uso de inibidores de SGLT-2 (gliflozinas), ao programarem atividade física extenuante, ou acima de sua rotina normal de carga de treinos, devem suspender o uso dessa medicação 48 horas antes de atividades mais intensas, como uma corrida acima de 15 km, prova de triathlon, ultramaratonas, entre outros, a fim de prevenir complicações relacionadas com cetoacidose metabólica normoglicêmica.	B

DM1: diabetes *mellitus* tipo 1.

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

- Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(3):239-46.
- Riddell MC, Perkins BA. Type 1 diabetes and exercise. Part I: applications of exercise physiology to patient management during vigorous activity. *Can J Diabetes.* 2006;30:63-71.
- Roberts L, Jones TW, Fournier PA. Exercise training and glycaemic control in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol.* 2002;15(5):621-7.
- Zhao G, Earl SF, Li C, Balluz LS. Physical activity in U.S. older adults with diabetes mellitus: prevalence and correlates of meeting physical activity recommendations. *JAGS.* 2011;59(1):132-7.
- Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical activity in U.S. adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care.* 2007;30(2):203-9.
- U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the surgeon general [Internet]. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 1996. [accessed 2017 Sep 15]. Available from: <http://www.cdc.gov/nccdphp/sgr/pdf/sgrfull.pdf>.
- Pollock ML, Foster C, Schmidt D, Hellman C, Linnerud AC, Ward A. Comparative analysis of physiologic responses to three different maximal graded exercise test protocols in healthy women. *Am Heart J.* 1982;103(3):363-73.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Sigal RJ, Armstrong MJ, Colby P, Kenny GP, Plotnikoff RC et al. Physical activity and diabetes. *Can J Diabetes.* 2013;37(Suppl 1):S40-4.
- Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR 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.
- Spriet LL. Regulation of skeletal muscle fat oxidation during exercise in humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(9):1477-84.
- Silveira LR, Pinheiro CHJ, Zoppi CC, Hirabara SM, Vitzel KF, Bassit RA et al. Regulação do metabolismo de glicose e ácido graxo no músculo esquelético durante exercício físico. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(5):303-13.
- Wasserman DH, Cherrington AD. Regulation of extramuscular fuel sources during exercise. In: Rowell LB, Shepherd JT, editors. *Handbook of physiology.* Columbia, MD: Bermedica Production; 1996.
- Sigal RJ, Purdon C, Fisher SJ, Halter JB, Vranic M, Marliss EB. Hyperinsulinemia prevents prolonged hyperglycemia after intense exercise in insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(4):1049-57.
- Pencek RR, James FD, Lacy DB, Jabbour K, Williams PE, Fueger PT et al. Interaction of insulin and prior exercise in control of hepatic metabolism of a glucose load. *Diabetes.* 2003;52(8):1897-903.
- Minuk HL, Vranic M, Hanna AK, Albisser AM, Zinman B. Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese noninsulin-dependent diabetes. *Am J Physiol.* 1981;240(5):E458-64.
- Adopo E, Péronnet F, Massicotte D, Brisson GR, Hillaire-Marcel C. Respective of oxidation of exogenous glucose and fructose given in the same drink during exercise. *J Appl Physiol.* 1994;76(3):1014-9.
- Ferrannini, Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metabolism* 2017;26(1):27-38.
- Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:1-6.
- Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, DeFronzo RA, Einhorn D, Ferrannini E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the association of SGLT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocrine Practice* 2016; 22(6):753-62.
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2518-39.
- Schrauwen P, van Aggel-Leijssen DP, Hul G, Wagenmakers AJ, Vidal H, Saris WH et al. The effect of a 3-month low-intensity endurance training program on fat oxidation and acetyl-CoA carboxylase-2 expression. *Diabetes.* 2002;51(7):2220-6.
- American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(Suppl 1):S58-62.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2004;140(7):569-72.
- The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. UKPDS risk engine [Internet]. [accessed 2017 Sep 15]. Available from: <https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/>.
- Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH; American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(Suppl 1):S73-7.
- MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care.* 1987;10(5):584-8.
- Riddell MC, Bar-Or O, Ayub BV, Calvert RE, Heigenhauser GJ. Glucose ingestion matched with total carbohydrate utilization attenuates hypoglycemia during exercise in adolescents with IDDM. *Int J Sport Nutr.* 1999;9(1):24-34.
- Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsson P, Hanas R; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014: exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2014;15(Suppl 20):203-23.
- Colberg S, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2065-79.
- Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care.* 2001;24(4):625-30.

31. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Malcolm J, Boulay P et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(4):669-75.
32. Riddell MC, Perkins BA. Type 1 diabetes and exercise, part I: applications of exercise physiology to patient management during vigorous activity. *Can J Diabetes*. 2006;30:63-71.
33. Park SW, Goodpaster B, Strotmeyer E, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1507-12.
34. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
35. Mavros Y, Kay S, Anderberg KA, Baker MK, Wang Y, Zhao R et al. Changes in insulin resistance and HbA1c are related to exercise-mediated changes in body composition in older adults with type 2 diabetes: interim outcomes from the GREAT2DO trial. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2372-9.
36. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1094-105.
37. International Diabetes Federation. Managing Older People with Type 2 Diabetes. Global Guideline. Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html>. Acessado em 20 de outubro de 2017.

Suspensão do tabagismo: protocolos com eficácia comprovada

Considerações gerais

O Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos concluiu, no ano de 2014, que a evidência epidemiológica disponível é suficiente para o estabelecimento de vínculo causal entre tabagismo e diabetes *mellitus* tipo 2.¹ Para tanto, foram avaliados 51 artigos originais, envolvendo coortes prospectivas de diferentes países, a maioria deles com dados corrigidos para fatores de confusão, tais como idade, história familiar e índice de massa corporal. Foi calculado que o risco para desenvolvimento de diabetes é 30 a 40% maior em fumantes do que em não fumantes. Ainda foi encontrada relação dose-resposta entre o número de cigarros fumados e o risco de desenvolvimento da doença. Ex-fumantes mostraram risco 14% maior de diabetes do que indivíduos que nunca fumaram.

Revisão sistemática mais ampla, igualmente envolvendo metanálise, publicada pouco depois, chegou a conclusões semelhantes. Além disso, o estudo apontou papel significativo também do tabagismo passivo como risco para estabelecimento de diabetes tipo 2.²

Diversas evidências biológicas apoiam esses achados epidemiológicos, entre elas: (i) fumantes exibem níveis mais elevados de cortisol plasmático do que não fumantes; (ii) existem receptores nicotínicos ao nível pancreático, pelos quais a nicotina pode reduzir a liberação de insulina; (iii) estudos em animais indicam que a nicotina pode induzir disfunção e apoptose das células β .^{1,3}

Por tudo isso, o tabagismo é considerado, atualmente, um importante fator de risco modificável para o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Segundo estimativa, em âmbito mundial, 10% de todos os casos de diabetes tipo 2 podem ser diretamente atribuídos ao tabagismo. Esse número cai para 2,2% entre as mulheres.² De acordo com alguns autores, o abandono do tabagismo reduz o risco para desenvolvimento de diabetes a níveis semelhantes aos de uma pessoa que nunca fumou, uma vez passados 10 anos de abstinência.⁴ Desse modo, apesar de diabetes ser uma doença de etiologia multifatorial, o controle do tabagismo também pode contribuir substancialmente para a redução do número de casos da doença.¹⁻⁴

Pesquisas realizadas em diferentes países acerca da prevalência de tabagismo em pacientes diabéticos têm revelado resultados divergentes. Por sua vez, estudos com casuística expressiva e metodologia rigorosa, realizados nos Estados Unidos e na Inglaterra, encontraram taxas de tabagismo semelhantes entre indivíduos diabéticos e não diabéticos.^{5,6}

No Brasil, o estudo Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), de 2015, encontrou prevalências de tabagismo e diabetes, respectivamente, de 10,4% e 7,4% nas capitais.⁷ Infelizmente, a prevalência combinada das duas condições não é relatada nas publicações disponíveis. Assim, apesar de a real prevalência de tabagismo entre diabéticos brasileiros ser desconhecida no momento, é possível supor que esteja em torno de 10%.

Acumulam-se evidências de que o consumo de cigarros por pessoas diabéticas influencia negativamente o controle dessa doença e contribui para o estabelecimento de complicações, embora os mecanismos envolvidos nesses processos ainda não tenham sido completamente esclarecidos.⁸

Revisão sistemática com metanálise, envolvendo 89 estudos prospectivos, encontrou riscos relativos de mortalidade geral e mortalidade por doenças cardiovasculares, para diabéticos fumantes em relação a diabéticos não fumantes, respectivamente de 1,55 e 1,49. Os mesmos riscos foram atenuados para 1,19 e 1,15, quando analisados diabéticos que haviam parado de fumar, em relação aos que nunca fumaram.⁹

Grande estudo prospectivo internacional indicou que, em comparação a diabéticos que nunca fumaram, o consumo diário de cigarros cursa com riscos significativamente mais elevados de mortalidade geral e mortalidade por doenças cardiovasculares, bem como de infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica, doença renal e câncer. O abandono do tabagismo esteve associado a uma redução de 30% do risco de mortalidade global.¹⁰ Estudos menores também sugerem que o tabagismo em diabéticos cursa com riscos aumentados para desenvolvimento de neuropatia periférica, pé diabético e, mesmo, insuficiência renal.¹¹⁻¹⁵

Ainda que as evidências disponíveis demonstrem claramente que o tabagismo leva a efeitos prejudiciais na evolução clínica de pacientes com diabetes *mellitus*, existem poucos estudos de desenhos longitudinais que mostrem quais seriam as consequências específicas da interrupção do tabagismo nesse grupo de doentes. Na verdade, há sugestões de que o abandono do tabaco pode cursar, por curtos períodos, com aumento do risco de estabelecimento do diabetes tipo 2.^{16,17} Além disso, em pacientes diabéticos, a interrupção do tabagismo poderia cursar com piora do controle glicêmico, pelo menos transitoriamente.¹⁸

Em estudo retrospectivo inglês, envolvendo dados de mais de 10.600 diabéticos, a manutenção do tabagismo cursou com elevação da hemoglobina glicada de 0,09% após 3 anos. No grupo de pacientes que abandonaram o tabagismo, houve elevação de 2,3% da hemoglobina glicada após 1 ano.¹⁸ Após esse

período inicial, todavia, houve melhora progressiva da hemoglobina glicada, de tal modo que, ao final de 3 anos, o nível médio de ex-fumantes igualou-se ao dos que ainda fumavam. Vale salientar que outro grande estudo japonês não evidenciou um período de elevação transitória dos níveis de hemoglobina glicada após abandono dos cigarros, tendo detectado apenas decréscimo linear dessas concentrações, em função do aumento do número de anos de abstinência ao tabaco.¹⁹ Finalmente, há sugestões de que, em pacientes diabéticos, o abandono do tabagismo possa resultar, ainda, em melhora do perfil lipídico, com elevação do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c).²⁰

É bem reconhecido que o abandono do tabagismo cursa com ganho de peso. A faixa média de ganho descrita varia entre 2,6 e 5,3 kg.²¹ Os mecanismos relacionados com esse fenômeno parecem ser múltiplos e podem envolver alterações da taxa metabólica, bem como melhorias do paladar e da olfação. No entanto, os estudos que evidenciaram maiores riscos para desenvolvimento de diabetes, ou elevação da hemoglobina glicada, após o abandono do tabaco, não encontraram relação entre tais fenômenos e a intensidade do ganho de peso.^{17,18} Como consequência, é provável que outros fatores não avaliados nesses estudos possam ter influenciado os resultados, entre eles eventuais mudanças nos padrões de ingestão alimentar.

Atualmente, está firmemente estabelecido que a cessação do tabagismo cursa com aumento da sobrevivência e redução dos riscos de diversos tipos de câncer, doenças cardiovasculares e doença pulmonar obstrutiva crônica.²² Indivíduos que abandonam os cigarros antes dos 50 anos de idade têm a metade do risco de falecer nos 15 anos seguintes, em comparação com aqueles que continuam fumando.^{22,23}

Desse modo, com base no que já se sabe de décadas de investigações realizadas na população geral, é evidente que o abandono do tabagismo sempre deverá ser preconizado a todo fumante, independentemente das suas condições de saúde. Em diabéticos, eventuais transtornos metabólicos relacionados ao ganho de peso serão sempre suplantados pela abolição dos incontestáveis efeitos deletérios associados ao consumo de cigarros.²⁴

Interrupção do tabagismo

O tabagismo é uma doença crônica que requer intervenções repetidas e várias tentativas antes de se atingir o abandono. Existe um volume imenso de informações disponíveis na literatura sobre métodos e estratégias comprovadamente efetivas na cessação do tabagismo. Tais dados costumam ser sumarizados na forma de diretrizes preconizadas por sociedades médicas ou órgãos de saúde governamentais. Entre diversas publicações disponíveis, esta discussão baseia-se no texto robusto do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos e nas diretrizes para cessação do tabagismo da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, ambos publicados em 2008.^{25,26} O leitor interessado deverá reportar-se a esses textos caso deseje aprofundamento dos conteúdos. Aquelas recomendações aplicam-se de maneira ampla a todos os fumantes e serão revisadas a seguir. Não existem diretrizes específicas para diabéticos que fumam. Apesar disso, especi-

fidades aplicáveis a esse grupo de pacientes serão discutidas na seção *Particularidades do paciente diabético*.

Avaliação clínica do tabagista

Diante da gravidade do problema que constitui o tabagismo, sempre é preciso questionar indivíduos atendidos no sistema de saúde sobre o consumo de cigarros e de outros produtos do tabaco. Esse tipo de questionamento deve ser feito não apenas pelos médicos, mas também pelos demais profissionais de saúde. As respostas dos indivíduos devem ser anotadas em lugar visível nas fichas de atendimento clínico. Os profissionais de saúde devem aproveitar essas oportunidades para realizar intervenções mínimas contra o tabagismo. Está demonstrado que, ainda que de maneira modesta, um simples aconselhamento médico aumenta significativamente as chances de tentativas espontâneas de abandono pelos fumantes, muitas delas com sucesso. Diante do número de tabagistas atendidos diariamente pelos sistemas de saúde, essa intervenção simples tem enorme potencial multiplicador, uma vez que, quando um indivíduo para de fumar, pessoas do seu relacionamento tendem a replicar esse comportamento.^{25,26}

Os médicos devem perguntar, em toda consulta, sobre o *status* tabagístico dos pacientes. É sabido que, como o tabagismo é um processo crônico, os fumantes abandonam cigarros e voltam a consumi-los várias vezes ao longo da vida, antes do abandono definitivo.^{25,26}

Uma vez identificado um fumante, o próximo passo é avaliar a sua disposição para uma tentativa de abandono. Nesse contexto, é importante caracterizar a fase motivacional na qual o indivíduo se encontra (Quadro 1). Motivação adequada é condição imprescindível para o início e para o sucesso do tratamento. Mensagens estimuladoras deverão ser empregadas, a fim de mover o paciente de uma fase motivacional para outra (fase de pré-contemplação). Pacientes em fase de contemplação devem ser estimulados a fazer uma tentativa no mês seguinte. Aqueles em fase de preparação e ação devem ser estimulados a marcar uma data para a cessação definitiva, idealmente nas 2 semanas seguintes. Avaliação das características clínicas relacionadas à dependência do fumo deverá ser realizada em fumantes nas fases de preparação e ação.^{25,26}

Quadro 1. Fases motivacionais dos fumantes.²⁶

1. Pré-contemplação
Não pensa em parar. Não há crítica a respeito do hábito de fumar.
2. Contemplação
Reconhece que fumar é um problema, mas há ambivalência quanto à perspectiva do abandono.
3. Preparação
Prepara-se para deixar de fumar. O paciente aceita escolher uma estratégia para o abandono.
4. Ação
O fumante inicia o processo. Já estão sendo tomadas atitudes concretas para o abandono.
5. Manutenção
O paciente usa estratégias para prevenir as recaídas. Ao longo dessa fase, o processo de abandono é concretizado ou podem acontecer recaídas.

Em fumantes dispostos a tentar parar, os seguintes elementos deverão ser pesquisados: idade de início no tabagismo, número de cigarros fumados por dia, tentativas prévias de cessação, tratamentos anteriores, número de recaídas e causas prováveis, sintomas de abstinência previamente apresentados, ocorrência de exposição passiva ao fumo em casa e no trabalho, além de fatores desencadeantes do consumo de cigarros (tais como: ao beber café, seguidamente às refeições, ao telefonar, consumindo bebidas alcoólicas, em momentos de ansiedade etc.). Além disso, também é recomendado avaliar o grau de dependência de nicotina do paciente, empregando-se o teste de Fagerström (Quadro 2). Pacientes com escores iguais ou superiores a 6 têm grandes chances de apresentar sintomas de abstinência acentuados, necessitando, portanto, de abordagens cognitivo-comportamentais e farmacológicas mais intensas.^{25,26}

Quadro 2. Teste de Fagerström para dependência de nicotina.²⁶

1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?
 - (3) nos primeiros 5 minutos
 - (2) de 6 a 30 minutos
 - (1) de 31 a 60 minutos
 - (0) mais de 60 minutos
2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos?
 - (1) sim
 - (0) não
3. Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação?
 - (1) o primeiro da manhã
 - (0) os outros
4. Quantos cigarros você fuma por dia?
 - (0) menos de 10
 - (1) de 11 a 20
 - (2) de 21 a 30
 - (3) mais de 31
5. Você fuma mais frequentemente pela manhã?
 - (1) sim
 - (0) não
6. Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar acamado a maior parte do tempo?
 - (1) sim
 - (0) não

Classificação do grau de dependência em função dos escores

0-2: muito baixa

3-4: baixa

5: média

6-7: elevada

8-10: muito elevada

Um dos maiores problemas que o fumante enfrenta quando tenta abandonar o fumo é a síndrome de abstinência de nicotina. Ela se instala poucas horas após o consumo do último cigarro e, geralmente, já está bem estabelecida 24 horas após a cessação. Aproximadamente dois terços dos fumantes que tentam abandonar o tabaco exibem sintomas evidentes de abstinência. Os sintomas costumam atingir maior intensidade em torno de 1 semana e desaparecem no máximo em 1 mês, mas o desejo compulsivo pelo ato de fumar, conhecido como fissura, pode, em alguns indivíduos, persistir por anos.²⁷

Embora a síndrome não ameace a vida, ela pode ser extremamente perturbadora para boa parte dos fumantes. As manifestações descritas são: desejo intenso de cigarros, ansiedade, dificuldade de concentração, irritabilidade, dificuldade para realização de tarefas, depressão, aumento do apetite, insônia ou sonolência excessiva, bradicardia, incoordenação motora e tremores, bem como sensação de perda do prazer e do sentido da vida.²⁵⁻²⁷

Intervenções terapêuticas não farmacológicas

Fumantes que tentam parar de fumar vivem importante processo de ambivalência em relação aos cigarros. Nesse contexto, é muito importante que os profissionais de saúde adquiram uma postura adequada, que inclui atitudes de empatia, acolhimento, escuta, respeito, compreensão e demonstração de tranquilidade.²⁶

No processo de abandono dos cigarros, a maioria dos fumantes passa por três ou quatro tentativas frustradas antes da parada definitiva. Ainda que a farmacoterapia exerça papel significativo nesse processo, os componentes cognitivos comportamentais e motivacionais têm importância semelhante ou ainda maior.^{25,26}

O médico deverá enfatizar os benefícios do abandono dos cigarros para a saúde do paciente. A particularização dos benefícios para situações específicas de cada indivíduo é importante. Assim, por exemplo, pode-se enfatizar que parar de fumar resultará em melhor controle do diabetes ou, ainda, em menor risco para estabelecimento de quadros cardiovasculares. Para indivíduos de baixa renda, pode-se também salientar os ganhos econômicos. A disponibilização de material suplementar impresso para leitura posterior, ou eventual indicação de endereço eletrônico informativo na internet, é recurso útil.

Admite-se que melhores resultados do abandono do tabagismo são obtidos com a estratégia de interrupção abrupta, ou seja, marca-se uma data para a cessação e a partir dela não se fuma mais nenhum cigarro. Recomenda-se que essa data não seja muito distante da consulta, idealmente em 2 semanas. O uso de dias com relevância simbólica, como aniversários, dia das mães, Natal ou ano-novo, pode ser produtivo.^{25,26}

O médico deve discutir com o paciente, em uma ou duas consultas, estratégias para combate da síndrome de abstinência e da fissura. O fumante deve aprender sobre as manifestações e a duração da abstinência e preparar-se para enfrentá-las. Algumas estratégias que podem ajudar os fumantes nessas situações são: usar técnicas de relaxamento e respiração profunda; realizar caminhadas; mascar gomas, cravo, canela, gengibre, balas de mentol e hortelã; pensar em situações prazerosas e paisagens tranquilizadoras; ouvir música suave; beber água gelada; lembrar-se de que a fissura desaparecerá em alguns minutos etc.^{26,27}

Antes da data de parada, o fumante deve, ainda, procurar quebrar condicionamentos, tais como: parar de fumar em locais, horários e situações gatilho tradicionais (por exemplo, após tomar café); retirar os maços dos locais de armazenamento; deixar de manusear isqueiros etc. Deve-se enfatizar aos fumantes que o uso de álcool associa-se fortemente a insucessos das tentativas de abandono e a recaídas.

Intervenções terapêuticas farmacológicas

Algumas formas de terapia farmacológica aumentam comprovadamente as chances de sucesso do abandono.^{25,26} Ainda que a terapia farmacológica esteja mais indicada em

fumantes com teste de Fagerström igual ou superior a 5, a tendência atual é utilizá-la sempre. As medicações consideradas de primeira linha no tratamento do tabagismo, atualmente disponíveis no Brasil, são a reposição de nicotina (adesivo, goma e pastilhas), a bupropiona e a vareniclina (Tabela 1).²⁸

Tabela 1. Drogas de primeira linha para interrupção do tabagismo.^{25,26,28}

Droga	Apresentação e posologia	Efeitos adversos
Adesivo de nicotina	<ul style="list-style-type: none"> – Adesivos de 21, 14 e 7 mg; – 21 mg por 4 semanas, 14 mg por 4 semanas e 7 mg por 2 semanas; – Colar o adesivo pela manhã em área sem pelos no dorso; – Trocar a cada 24 horas ou antes de dormir; – Fazer rodízio nas áreas de aplicação; – Em casos especiais, de fumantes de vários maços de cigarro ao dia, podem-se usar até 42 mg ao dia. 	<ul style="list-style-type: none"> – Reações cutâneas; – Insônia; – Hipersalivação, náuseas e vômitos (raros).
Goma e pastilha de nicotina	<ul style="list-style-type: none"> – Gomas e pastilhas de 2 ou 4 mg; – Mascar uma goma em intervalos de 1 a 2 horas ou se houver fissura; – Mascar até aparecer sabor característico ou formigamento na boca; em seguida, repousar entre a gengiva e a bochecha (repetir as manobras durante 30 minutos); – Dose recomendada: 8 a 12 gomas/dia, não ultrapassando 24 unidades/dia; – Não ingerir bebidas ou alimentos 15 minutos antes do uso ou durante; – Pastilhas: chupar uma a cada 1 ou 2 horas ou, ainda, se houver abstinência (não ultrapassar 15 unidades ao dia). 	<ul style="list-style-type: none"> – Aftas, salivação, soluços, dispepsia, irritação faríngea e dor na articulação temporomandibular; – Dentes amolecidos; – Cefaleia e náuseas.
Bupropiona	<ul style="list-style-type: none"> – Comprimidos de 150 mg (liberação lenta); – Iniciar o tratamento 7 dias antes da data de parada; – Usar 150 mg/dia durante 3 dias; – A partir do quarto dia, até o final do tratamento: 150 mg pela manhã e 150 mg às 16 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> – Insônia, cefaleia e tonturas; – Boca seca e obstipação intestinal; – Anorexia e convulsões; – Contraindicada em pacientes com história de epilepsia e distúrbios alimentares.
Vareniclina	<ul style="list-style-type: none"> – Comprimidos de 0,5 e 1 mg; – Iniciar o tratamento 7 dias antes da data de parada; – Do primeiro ao terceiro dia: 0,5 mg, uma vez ao dia; – Do quarto ao sétimo dia: 0,5 mg, de 12/12 horas; – Do oitavo dia até o final do tratamento: 1 mg, de 12/12 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento do apetite, sonolência, tontura e mudança do paladar; – Vômitos, constipação, diarreia, distensão abdominal e flatulência; – Boca seca e rinorreia; – Depressão e agitação; – Contraindicada em pacientes com insuficiência renal grave.

A reposição de nicotina tem por finalidade reduzir os sintomas de abstinência e a fissura. Quando administrada de maneira exógena em um paciente abstinente dos cigarros, a nicotina liga-se a receptores nicotínicos do sistema nervoso central e reproduz os efeitos psicofarmacológicos associados ao uso do fumo. A reposição de nicotina deve iniciar-se no dia estipulado para o abandono do tabaco. Quando usada na forma de adesivos cutâneos, a absorção da nicotina acontece lentamente ao longo das 24 horas, com estabilização do nível sérico entre 8 e 10 horas após a aplicação. Já o pico sérico da nicotina empregada na forma de goma ou pastilha acontece aproximadamente em 20 minutos do início do uso. A terapia de reposição de nicotina não deve ser empregada em pacientes com infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral recente, devendo ser usada com cuidado em indivíduos coronarianos ou com arritmias. Quando comparado a placebo, o percentual de

aumento das taxas de abstinência atribuído ao uso isolado de uma forma de reposição de nicotina fica em torno de 6%, decorridos 6 a 12 meses do término do tratamento. Esse número sobe para 11% com a combinação de duas apresentações (por exemplo, uso de adesivo complementado por goma nos momentos de fissura).^{25,26,28,29}

A bupropiona é um antidepressivo suave que atua no bloqueio da recaptção neuronal de dopamina, noradrenalina e serotonina (no núcleo *accumbens*). O uso dessa droga também visa amenizar os efeitos da fissura e da abstinência. Ela é empregada por via oral, atingindo pico sérico máximo em 3 horas, com vida média em torno de 21 horas. Deve começar a ser tomada, em doses crescentes, a partir de 1 semana antes da data marcada para o abandono. O percentual de aumento das taxas de abstinência atribuído ao uso isolado de bupropiona fica em torno de 7%, decorridos 6 a 12 meses do final do tratamento.^{25,26,28,29}

A vareniclina, por sua vez, é uma droga que foi especialmente desenvolvida para o tratamento do tabagismo. Trata-se de um agonista parcial dos receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$, promovendo liberação de dopamina no sistema nervoso central em quantidades menores que as induzidas pela nicotina. Ela é quase totalmente absorvida após a administração oral, com alta disponibilidade sistêmica e concentração máxima em torno de 3 horas, alcançando estado de equilíbrio 4 dias depois da administração repetida. Desse modo, à semelhança do que acontece com a bupropiona, deve ser ingerida em doses crescentes a partir de 1 semana antes da data de parada. O percentual de aumento das taxas de abstinência atribuído ao uso isolado de vareniclina fica em torno de 15%, decorridos 6 a 12 meses do final do tratamento.^{25,26,28,29}

De modo geral, recomenda-se o uso das terapias farmacológicas do tabagismo por até 12 semanas, mas há dados indicando que o uso de vareniclina por 12 semanas adicionais aumenta as chances de sucesso do abandono. Da mesma maneira, muitos ex-fumantes valem-se do uso esporádico de gomas de nicotina para combate das fissuras por longos períodos, sem maiores riscos à saúde.^{25,26,28,29}

Com a finalidade de melhorar os resultados da cessação do tabagismo, frequentemente são propostas associações de fármacos. Embora haja número substancial de artigos publicados na área, os dados ainda são insuficientes para recomendações definitivas sobre a efetividade em longo prazo de muitas combinações. O uso associado de adesivo de nicotina e goma ou pastilhas, de horário ou como recurso para combater abstinência e fissura, é mais eficaz do que a terapia isolada com qualquer uma dessas formas; é descrito que os efeitos adversos relacionados com essa combinação não são relevantes. Por sua vez, apesar do uso frequente, na prática, da associação de bupropiona com nicotina, na forma de adesivo ou goma, quando necessário, revisão sistemática recente concluiu que as evidências atuais são insuficientes para recomendar qualquer forma de farmacoterapia combinada envolvendo bupropiona ou vareniclina.³⁰

Em anos recentes, vem aumentando progressivamente o número de fumantes que procuram por cigarros eletrônicos como instrumentos auxiliares para abandono ou redução do consumo de cigarros tradicionais. Mesmo havendo sugestões de que tais dispositivos possam ser de algum valor nessa situação, a quantidade de ensaios clínicos randomizados é pequena e não permite uma clara definição do assunto.³¹ Além disso, têm sido detectados riscos associados ao uso de tais aparelhos, muitos deles devido à aspiração de contaminantes, corantes ou aromatizantes artificiais.³² Desse modo, no momento, nenhuma sociedade médica ou órgão governamental recomenda o uso de cigarros eletrônicos como intervenção terapêutica para interrupção do fumo. Ademais, apesar do uso generalizado em muitos países, a importação e a comercialização desses dispositivos são proibidas no Brasil.

Particularidades do paciente diabético

Não existem estudos desenhados especificamente para avaliar medidas de cessação do tabagismo em pacientes diabéticos. Muitas das recomendações feitas derivam, portanto,

de raciocínios baseados em dados fisiopatológicos e observações da prática clínica. Há sugestões de que fumantes diabéticos possam apresentar dificuldades maiores para abandonar o fumo, devido a possíveis interações entre a insulina e os mediadores dopaminérgicos dos circuitos de recompensa.^{33,34}

Admite-se que a terapia de reposição nicotínica seja uma forma de tratamento bastante segura em pacientes diabéticos. Levando em consideração que o consumo de cigarros acarreta inalação não apenas de nicotina, como também de mais de 3.000 agentes químicos adicionais, sempre será preferível o uso farmacêutico regulado dessa substância. É discutível se algum grau de vasoconstrição cutânea, associada ao uso da nicotina, possa levar a irregularidades ou a prejuízo na absorção da insulina.^{33,35} Pelo mesmo motivo, atenção extra deverá ser dada a pacientes com transtornos vasculares significativos.

A bupropiona também é uma droga segura para uso em pacientes diabéticos, mas há receio de que hipoglicemias associadas ao uso de insulina ou hipoglicemiantes orais possam reduzir o limiar para desencadeamento de convulsões. Por causa desse risco, alguns autores preconizam, em diabéticos, o uso de apenas um comprimido de 150 mg de bupropiona pela manhã.³³

Entre as drogas de primeira linha no tratamento do tabagismo, a vareniclina tem mostrado, de modo geral, melhores taxas de abstinência em longo prazo. Um estudo agrupou dados disponíveis do uso dessa droga em pacientes diabéticos, a partir de 15 ensaios clínicos.³⁶ Os resultados mostraram que a efetividade e a segurança da vareniclina foram semelhantes em pacientes diabéticos e não diabéticos, ainda que as taxas de abstinência tenham sido um pouco inferiores no primeiro grupo (após 6 meses: 28% *versus* 33%; após 12 meses: 18% *versus* 23%). Apesar desses resultados, alguns autores recomendam cuidado dobrado no uso dessa droga em pacientes com neuropatia diabética e prejuízo da função renal.³³

Sabidamente, o abandono dos cigarros cursa com ganhos ponderais expressivos. Embora muitos autores acreditem que tais ganhos possam ser transitórios, existem fortes sugestões de que eles possam manter-se a longo prazo,^{21,37} podendo levar a pior controle do diabetes. Por isso, atenção especial deve ser dedicada à profilaxia ou à contenção dessas anormalidades. Durante o processo de abandono, o paciente deve ser estimulado a praticar atividades físicas regulares, tais como caminhadas diárias ou corridas. Ele também deve ser estimulado a ingerir mais líquidos, mas abandonando refrigerantes e bebidas alcoólicas. Vale lembrar que, além do seu efeito sobre o peso, o consumo de álcool, assim como de café, pode desencadear recaídas do tabagismo. Os pacientes devem ser orientados a fazer refeições fracionadas a cada 3 ou 4 horas, assim como a reduzir o consumo de alimentos gordurosos e, naturalmente, açúcar. Deve-se reforçar a necessidade de consumo de frutas e verduras, além de alimentos dietéticos sem exageros.

Diante do grande número de variáveis que podem mostrar interações, recomenda-se monitoração mais rigorosa dos níveis glicêmicos, além de ajustes mais frequentes da posologia das medicações naqueles diabéticos em processo de interrupção do tabagismo.

Um resumo das conclusões e recomendações relacionadas com a interrupção do tabagismo em diabéticos é encontrado no Quadro 3.

Quadro 3. Conclusões e recomendações.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O tabagismo é fator de risco bem estabelecido para desenvolvimento de diabetes tipo 2.	A
Diabéticos fumantes têm maior mortalidade geral e por doenças cardiovasculares do que diabéticos que não fumam.	A
Dados populacionais indicam que o abandono do fumo resulta em elevação significativa da sobrevida e em redução dos riscos para desenvolvimento de diversas doenças.	A
Dados populacionais indicam que o abandono do tabagismo leva a ganhos ponderais significativos.	A
Em longo prazo, o abandono do fumo cursa com melhor controle do diabetes.	A
Intervenções motivacionais e cognitivo-comportamentais, isoladamente ou associadas a farmacoterapia, elevam significativamente as chances de abandono do tabagismo em acompanhamentos de médio prazo.	A
Intervenções farmacológicas com reposição de nicotina, bupropiona ou vareniclina aumentam significativamente as taxas de cessação do tabagismo em longo prazo.	A
A segurança da terapia de reposição com nicotina e com bupropiona é semelhante em fumantes com e sem diabetes.	D
A segurança da terapia com vareniclina é a mesma em fumantes com ou sem diabetes.	B
Pacientes diabéticos em processo de abandono do tabagismo devem ser monitorados de maneira mais rigorosa.	D
Nos pacientes diabéticos em processo de abandono do tabagismo, deve-se dedicar atenção especial ao controle do peso corporal.	D
A efetividade de intervenções antitabagismo é menor em fumantes diabéticos do que em fumantes não diabéticos.	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, com base em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Referências bibliográficas

- U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014. p. 944.
- Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):958-67.
- Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res.* 2017;184:101-7.
- Akter S, Okazaki H, Kuwahara K, Miyamoto T, Murakami T, Shimizu C et al. Smoking, smoking cessation, and the risk of type 2 diabetes among Japanese adults: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132166.
- Fan AZ, Rock V, Zhang X, Li Y, Elam-Evans L, Balluz L. Trends in cigarette smoking rates and quit attempts among adults with and without diagnosed diabetes, United States, 2001-2010. *Prev Chronic Dis.* 2013;10:E160.
- Wijnands JM, van Durme CM, Driessen JH, Boonen A, Klop C, Leufkens B et al. Individuals with type 2 diabetes mellitus are at an increased risk of gout but this is not due to diabetes: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(32):e1358.
- Brasil. Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2015 – saúde suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar; 2017 [acesso em 31 ago 2017]. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/2015_vigitel.pdf.
- Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(4):265-76.
- Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation.* 2015;132(19):1795-804.
- Blomster JI, Woodward M, Zoungas S, Hillis GS, Harrap S, Neal B et al. The harms of smoking and benefits of smoking cessation in women compared with men with type 2 diabetes: an observational analysis of the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon modified release Controlled Evaluation) trial. *BMJ Open.* 2016;6(1):e009668.
- Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA. The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2015;30(8):1193-203.
- Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124446.
- Al-Rubeaan K, Youssef AM, Subhani SN, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Al-Mutlaq HM et al. Diabetic nephropathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: a Saudi National Diabetes Registry-based study. *PLoS One.* 2014;9(2):e88956.

14. Ohkuma T, Nakamura U, Iwase M, Ide H, Fujii H, Jodai T et al. Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Hypertens Res.* 2016;39(10):744-51.
15. Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Tolonen N et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2016;53(4):525-33.
16. Stein JH, Asthana A, Smith SS, Piper ME, Loh WY, Fiore MC et al. Smoking cessation and the risk of diabetes mellitus and impaired fasting glucose: three-year outcomes after a quit attempt. *PLoS One.* 2014;9(6):e98278.
17. Sung YT, Hsiao CT, Chang IJ, Lin YC, Yueh CY. Smoking cessation carries a short-term rising risk for newly diagnosed diabetes mellitus independently of weight gain: a 6-year retrospective cohort study. *J Diabetes Res.* 2016;2016:3961756.
18. Lycett D, Nichols L, Ryan R, Farley A, Roalfe A, Mohammed MA et al. The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(6):423-30.
19. Ohkuma T, Iwase M, Fujii H, Kaizu S, Ide H, Jodai T et al. Dose- and time-dependent association of smoking and its cessation with glycemic control and insulin resistance in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122023.
20. Kar D, Gillies C, Zaccardi F, Webb D, Seidu S, Tesfaye S et al. Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):158.
21. Bush T, Lovejoy JC, Deprey M, Carpenter KM. The effect of tobacco cessation on weight gain, obesity, and diabetes risk. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(9):1834-41.
22. U.S. Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. [S.l.]: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 1990. DHHS Publication (CDC) 908416.
23. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233-9.
24. Kilpatrick ES. Smoking cessation in T2DM: not without issues but still worthwhile. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(8):450-1.
25. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. *Clinical Practice Guideline.* Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008.
26. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP et al. Smoking cessation guidelines: 2008. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):845-80.
27. Baddini-Martinez JA, Kalil ME, Lima GCGA. O que é a síndrome de abstinência da nicotina? O que pode ser feito para aliviar os sintomas? In: Araujo AJ. *Manual de condutas e práticas em tabagismo.* São Paulo: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2012. p. 192-14.
28. Hartmann-Boyce J, Aveyard P. Drugs for smoking cessation. *BMJ.* 2016;352:i571.
29. West R, Raw M, McNeill A, Stead L, Aveyard P, Bitton J et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addiction.* 2015;110(9):1388-403.
30. Windle SB, Filion KB, Mancini JG, Adye-White L, Joseph L, Gore GC et al. Combination therapies for smoking cessation: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2016;51(6):1060-71.
31. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD010216.
32. Barraza LF, Weidenaar KE, Cook LT, Logue AR, Halpern MT. Regulations and policies regarding e-cigarettes. *Cancer.* 2017;123(16):3007-14.
33. Zubizarreta ML, Mezquita MAH, Garcia JMM, Ferrero MB. Tabaco y diabetes: relevancia clínica y abordaje de la deshabitación tabáquica en pacientes con diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(4):221-31.
34. Walter KN, Wagner JA, Cengiz E, Tamborlane WV, Petry NM. Substance use disorders among patients with type 2 diabetes: a dangerous but understudied combination. *Curr Diab Rep.* 2017;17(1):2.
35. Marsh HS, Dresler CM, Choi JH, Targett DA, Gamble ML, Strhas KR. Safety profile of a nicotine lozenge compared with that of nicotine gum in adult smokers with underlying medical conditions: a 12-week, randomized, open-label study. *Clin Ther.* 2005;27(10):1571-87.
36. Tonstad S, Lawrence D. Varenicline in smokers with diabetes: a pooled analysis of 15 randomized, placebo-controlled studies of varenicline. *J Diabetes Investig.* 2017;8(1):93-100.
37. Jain P, Danaei G, Robins JM, Manson JE, Hernán MA. Smoking cessation and long-term weight gain in the Framingham Heart Study: an application of the parametric g-formula for a continuous outcome. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(12):1223-9.

Indicação de vacinas para pacientes diabéticos

Introdução

As duas medidas mais efetivas para prevenir doenças infecciosas são as higiênicas e as de imunização. A recomendação de uma vacina envolve análise dos riscos da doença, benefícios da vacinação e riscos a ela associados.¹

Pacientes com diabetes *mellitus* (DM) apresentam maior risco presumido de infecção pneumocócica grave e complicações decorrentes de *influenza*, recomendando-se, por isso, atenção especial a essas vacinas em pacientes diabéticos (Tabela 1).

Os níveis glicêmicos são importantes para o manejo e o acompanhamento de pacientes diabéticos, mas não exis-

tem relatos, na literatura, que contraindiquem a vacinação por alteração dos níveis glicêmicos, nem pontos de corte glicêmicos que contraindiquem as vacinas. Não se considera o DM desaconselhável a nenhuma vacina, respeitando-se suas indicações de acordo com a 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%.

A vacinação deve ser uma estratégia essencial do cuidado primário em todas as faixas etárias; dessa forma, o médico deve atualizar sempre o cartão vacinal de seu paciente.

Tabela 1. Esquema recomendado de vacinação no adulto.

Vacina	Faixa etária		
	19 a 49 anos	50 a 64 anos	65 anos ou mais
Tétano, difteria e pertússis (dT e 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
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*	A partir dos 9 meses (dose única)		

Fonte: Centers for Diseases Control and Prevention; 2016.²

dT: vacina dupla bacteriana; dTpa: vacina tríplice bacteriana; HPV: vacina contra papilomavírus humano (*human papillomavirus*); MMR: vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (*measles, mumps, rubella*); PPSV23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (*pneumococcal polysaccharides vaccine 23-valent*).

* Vacina contra febre amarela: composta de vírus vivo atenuado, indicada a partir dos 9 meses para indivíduos que vivem em regiões nas quais a doença é endêmica e para aqueles que se deslocam a locais pertencentes a zonas endêmicas. Não mais se recomenda uma dose de reforço a cada 10 anos (modificação de 2017 do Ministério da Saúde).

** O Programa Nacional de Imunizações aprovou o uso de apenas duas doses, a partir de 9 anos de idade.

Vacina pneumocócica

Recomenda-se a vacina conjugada pneumocócica 13-valente (*pneumococcal conjugate vaccine 13-valent, PCV13*) para todas as crianças entre 2 e 23 meses de idade, para as crianças de alto risco entre 24 e 71 meses de idade^{3,4} e para os adultos

maiores de 65 anos (Tabela 2). Indica-se a vacina pneumocócica polissacarídica a pacientes com mais de 2 anos de idade. A eficácia dessa vacina em pacientes diabéticos tem variado em torno de 65 a 84%. Pacientes com insuficiência renal ou síndrome nefrótica podem receber a segunda dose após um intervalo de 5 anos da primeira dose.

Tabela 2. Indicações da PCV13.

Idade	Regime recomendado	
Crianças com DM, entre 2 e 59 meses	Dose aos 2, 4 e 6 meses de idade, com <i>booster</i> aos 12 a 15 meses de idade	
Crianças não vacinadas	7 a 11 meses	Duas doses com <i>booster</i>
	12 a 23 meses	Duas doses sem <i>booster</i>
	24 a 59 meses	Uma dose sem <i>booster</i>
	24 a 71 meses (DM, doença pulmonar e doença cardíaca)	Duas doses sem <i>booster</i>
Adultos com mais de 65 anos	Uma dose de PCV13	
	A dose de PPSV23 deve ser administrada 6 a 12 meses após a PCV13	
	Não administrar as duas vacinas simultaneamente Adultos que receberam PPSV23 previamente não devem receber PCV13 antes de 1 ano após administração da PPSV23	

DM: diabetes *mellitus*; PCV13: vacina conjugada pneumocócica 13-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Vacina contra *influenza*

Recomenda-se essa vacina a todas as crianças a partir de 6 meses ou mais, independentemente de DM. Entre pacientes diabéticos, a vacinação reduziu em 54% o número de hospitalizações e em 58% a taxa de mortalidade. Ademais, deve-se administrá-la anualmente. A vacina, quando administrada pela primeira vez, entre 6 meses e 8 anos de idade, deve ser conduzida em duas doses, com intervalo de, pelo menos, 4 semanas.

Vacinas dupla e tríplice bacteriana

Todos os adultos com história de vacinação incerta ou incompleta devem 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 pelos toxoides tetânico e diftérico e pelo 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 de pertússis, sendo recomendada como única dose de reforço.

Vacina contra papilomavírus humano

No Brasil, existem apenas duas vacinas contra papilomavírus humanos (*human papillomavirus*, HPV) licenciadas: HPV 4, licenciada para ambos os sexos (meninas e mulheres dos 9 aos 45 anos; meninos e homens dos 9 aos 26 anos), e HPV 2, licenciada apenas para o sexo feminino a partir de 9 anos. Para meninas, indica-se a vacinação na faixa etária de 9 a 14 anos; já para meninos, na faixa etária de 12 a 13 anos, sendo o esquema composto por duas do-

ses, com intervalo de 0 a 6 meses entre elas (orientação de 2017 do Ministério da Saúde).

História prévia de verruga genital, exame de Papanicolaou anormal ou teste de HPV positivo não contraíndicam a administração da vacina.

Vacina contra sarampo, caxumba e rubéola

O principal objetivo da vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (*measles, mumps, rubella*, MMR) 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 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. Quanto mais tardiamente ocorre a infecção, contudo, 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. Devem-se vacinar todos os pacientes com doença renal crônica e hepatopatias. Também se recomenda a contactantes domiciliares de indivíduos 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

No Brasil, para crianças a partir dos 2 meses de idade, estão licenciadas as vacinas conjugadas: menC e menACWY-CrM. A vacina menACWY-TT está licenciada a partir de 1 ano de idade. O esquema primário padrão varia conforme a vacina utilizada:

– MenC: duas doses aos 3 e 5 meses de idade e reforço entre 12 e 15 meses;

– MenACWY-CrM: três doses aos 3, 5 e 7 meses de idade e reforço entre 12 e 15 meses.

A vacina meningocócica B é indicada para imunização ativa de indivíduos, a partir de 2 meses de idade, contra

doença meningocócica invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo B. Está licenciada para indivíduos com até 50 anos de idade, sendo recomendada rotineiramente para crianças e adolescentes. Indivíduos com fatores de risco, até 50 anos de idade, também devem ser imunizados (asplenia anatômica ou funcional, deficiência de complemento, portadores de HIV/AIDS, microbiologistas que manuseiam a bactéria e indivíduos sob terapia com o anticorpo monoclonal eculizumabe). Para controle de surtos relacionados ao meningococo B, também o uso da vacina deve ser considerado.

A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) sugere o esquema de doses da Tabela 3 para a rotina de vacinação.⁵

Tabela 3. Esquema de doses para rotina de vacinação, segundo a SBIIm.

Idade	Doses
A partir de 2 meses de idade	Três doses aos 3, 5 e 7 meses e reforço entre 12 e 15 meses
Crianças entre 12 meses e 10 anos de idade, não vacinadas	Duas doses com intervalo de 2 meses entre elas
Adolescentes e adultos	Duas doses com intervalo de 1 mês entre elas

Fonte: Sociedade Brasileira de Imunizações; 2017.⁵

Vacina contra herpes-zóster

Aconselha-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 a vacina para o tratamento de neuralgia pós-herpética ou para episódio agudo de herpes-zóster.

Recomendações e conclusões

A indicação de uma vacina envolve análise dos riscos da doença, benefícios da vacinação e riscos a ela associa-

dos, ressaltando-se que o DM não é desaconselhável a nenhuma vacina.

A vacinação é aconselhável aos seguintes grupos e nas seguintes dosagens:

– PCV13: a todas as crianças entre 2 e 23 meses de idade e àquelas de alto risco entre 24 e 59 meses de idade;

– Vacina contra *influenza*: a pacientes diabéticos, devendo ser administrada anualmente;

– Vacina contra herpes-zóster: a adultos com mais de 60 anos, independentemente de história prévia da doença;

– Vacina contra hepatite B: indicada universalmente.

Referências bibliográficas

- Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 30rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule: United States, 2016. [S.l.]: CDC; 2016.
- Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, editors. Pink book: epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13rd ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015.
- Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, editors. Pink book: epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13rd ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2017. Supplement.
- Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de vacinação 2017-2018. São Paulo; 2017.

Educação em diabetes *mellitus*

Introdução

Desde os anos 1980 aos dias atuais, o tratamento do diabetes *mellitus* torna-se cada vez mais complexo, com a incorporação de novas classes terapêuticas, além de uma série de novas tecnologias ao alcance do paciente para uso no dia a dia. Tanto profissionais de saúde como pacientes (e seus familiares) são instigados, desde o início do diagnóstico, a lidar com essas informações e compartilhar conhecimentos para melhor gerenciamento do diabetes, a fim de promover as habilidades necessárias para o autocuidado.

Denomina-se **educação em diabetes** o processo de desenvolvimento dessas habilidades, com a incorporação das ferramentas necessárias para atingir as metas estabelecidas em cada etapa do tratamento. Ela é, portanto, 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. As técnicas atuais de estímulo e treinamento para o autocuidado utilizam um modelo mais focado no paciente, buscando promover mudanças de comportamento positivas. Só se pode considerar a educação em diabetes efetiva se ela resultar em mudanças e/ou aquisição de comportamentos; caso contrário, somente se transmitem informações. Ela 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 indivíduos com diabetes, seus familiares, comunidades e profissionais de saúde;
- Capacitar o indivíduo com diabetes para o autocuidado;
- Melhorar os resultados clínicos;
- Prevenir ou retardar o diabetes e as suas complicações agudas e crônicas;
- Proporcionar qualidade de vida.

Para o alcance desses objetivos, profissionais e equipes qualificadas em educação em diabetes devem capacitar e motivar o indivíduo a fazer escolhas adequadas diante de diversas situações, a fim de que ele desenvolva comportamentos de autocuidado e solucione problemas mais comuns do dia a dia. Caso o indivíduo com diabetes não tenha condição de realizar o autocuidado, o educador em diabetes deve providenciar um cuidador e treiná-lo para essa finalidade.

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para a educação em diabetes têm como objetivo orientar os profissionais de saúde a incorporar e a utilizar essa ferramenta

em todas as práticas que envolvam indivíduos com diabetes, considerando as especificidades de cada grupo de pacientes.

Estágios da mudança de comportamento

O educador em saúde necessita conhecer o indivíduo com diabetes; saber ouvi-lo é uma das melhores estratégias para isso. A problematização depende da compreensão dos questionamentos pessoais e das atividades diárias, contextualizando, assim, a realidade do educando com as mudanças necessárias para o bom controle do diabetes e a convivência com a doença. O educador não deve impor conceitos e rotinas, mas, sim, ouvir o educando para que, juntos, decidam a melhor maneira de introduzir hábitos saudáveis, realizar cuidados básicos e estabelecer terapêuticas (D).^{1,2}

Desse modo, o educador em diabetes deve despertar no indivíduo o interesse em entender sua doença e conscientizá-lo de que o conhecimento produz 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).²

O diagnóstico de uma doença crônica modifica profundamente a vida da maioria das pessoas. Essas modificações estão relacionadas com as atividades cotidianas, pois, desde o estabelecimento do diagnóstico, ocorrem sentimentos de angústia e desespero diante da percepção do pouco controle acerca da própria vida, o que diminui a habilidade para agir e pensar. Com essa situação, esses indivíduos passam a necessitar de cuidado integral da saúde, envolvendo 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 *et al.*,³ o qual define cinco estágios de mudança percorridos pelo indivíduo ao alterar o próprio comportamento (A).³

Pré-contemplação

O educando não tem consciência de determinado problema ou não lhe dá importância suficiente para que se inicie uma tentativa de mudança de atitude. Pessoas do seu convívio podem en-

xergar 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. O indivíduo sabe a direção que necessita tomar, porém ainda não se vê apto a enfrentar a mudança. Esse estágio caracteriza-se por uma indecisão entre os prós e os contras de manter o comportamento atual.

Preparação

Momento no qual existe determinação para iniciar o processo de mudança em um futuro próximo. Tem-se clara consciência da necessidade de mudança e de que se trata do caminho mais vantajoso. Começa, então, a definição de estratégias para conseguir mudar o comportamento.

Ação

Normalmente, é o estágio em que a decisão de mudar o comportamento se exterioriza em atitudes concretas e pode ser observada por outras pessoas; o reconhecimento de outros sobre o esforço para mudar reforça tais comportamentos. Nesse estágio, pode haver recaída ou, pelo contrário, manutenção bem-sucedida do novo comportamento.

Manutenção

Nesse estágio, o indivíduo busca não perder o que foi conquistado no estágio anterior. É a manutenção do desejo de mudança. Momento que exige maior esforço e atenção para prevenir lapsos e relapsos que levem ao comportamento antigo indesejado.

Entender esses estágios do comportamento é fundamental para o 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, fazendo do processo algo natural e capaz de promover mudanças (B).⁴

Ações educativas

Ações educativas realizadas em perspectiva dialogal, reflexiva e crítica podem ser instrumento efetivo para a formação de um conhecimento crítico que possibilitará ampliar a compreensão dos indivíduos e a 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 do indivíduo com diabetes (B).⁵

O alcance de metas ideais para a educação constitui um desafio, sendo necessário transformar o conhecimento em ações práticas e utilizar as ferramentas do saber para propiciar uma vida mais produtiva, interativa e, conseqüentemente, mais feliz.

Os sistemas de saúde, no Brasil, lidam com consultórios médicos sobrecarregados, nos quais o atendimento é caracterizado por 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. Além disso, a dificuldade de aceitação do diagnóstico de diabetes, a escassez de equipe multidisciplinar 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 (American Association of Diabetes Educators, AADE) criou regras para colocar em prática a educação em diabetes, definindo os vários níveis de educadores, as responsabilidades de cada um e a interação da equipe multidisciplinar no tratamento da doença. Tal projeto visa a encorajar os pacientes na modificação do estilo de vida e na adoção de comportamentos de autocuidado, apresentando informações básicas sobre o diabetes e orientando pacientes, familiares e cuidadores sobre o uso dos dispositivos disponíveis no tratamento, promovendo, assim, interatividade em todas as etapas do tratamento e da evolução educacional. O processo terapêutico é estabelecido pela introdução de equipe composta por médicos, educadores físicos, nutricionistas, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, farmacêuticos, dentistas, entre outros, com a participação do 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.

Segundo o doutor Christopher Saudek, diretor do Johns 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 que se divulguem os sinais e sintomas do diabetes, bem como quaisquer outros dados que possibilitem aos indivíduos compreender o diagnóstico do diabetes, reconhecer os riscos do mau controle e, ainda, procurar ajuda antes de qualquer complicação da doença.

O treinamento da equipe deve ser constante e integrado, fundamentando-se nas pesquisas e nos tratamentos mais recentes, para, assim, assegurar a efetividade do programa desenvolvido. Esse programa deve incluir conhecimentos básicos sobre diabetes, regras primordiais para seu manejo e monitoramento, assim como orientações sobre alimentação adequada, medicamentos (e sua armazenagem), atitudes a serem tomadas em situações de risco, viagens, passeios e vida conjugal, entre outros aspectos.

A equipe deve promover entrevistas individuais, além de realizar atividades em pequenos grupos com assuntos específicos, como plano alimentar, exercícios físicos adequados, práticas de autocuidado para redução dos fatores de risco, téc-

nicas motivadoras e convivência com o diabetes. Atividades que incentivem a exposição de dúvidas proporcionam quebra de paradigmas, esclarecendo mitos e verdades sobre a doença; com isso, é possível abordar qualquer tipo de assunto com clareza e sem preconceitos.

Para que um programa de educação em diabetes seja desenvolvido com foco no autocuidado e na melhora da qualidade de vida, ele precisa abordar vários temas. Sugere-se o uso de um questionário para identificar o nível de informação e a qualidade de vida (B).⁶ Pode-se iniciar um programa mais básico que abranja plano alimentar, exercícios de simples execução, convivência com o diabetes e motivação para o autocuidado. Em seguida, o processo educativo pode ser intensificado e aprofundado com novas informações e a revisão de outras.

A aptidão para o autocuidado promove conhecimento profundo e liberdade de escolha, favorecendo muito a qualidade de vida, em geral, do indivíduo com diabetes. A abordagem educativa deve ter como meta transformar o diabetes em parte integrante da vida do paciente, a fim de que a doença não seja vista como controladora e ameaçadora. A falta de conhecimento sobre a doença, por parte tanto dos cuidadores como dos familiares e dos próprios pacientes, associada a inadequadas capacitação e integração dos profissionais de saúde, relaciona-se diretamente à dificuldade de adesão ao programa.

Essas constatações apontam para a ineficácia das estratégias tradicionais, sendo necessário incorporar aos serviços de saúde novas abordagens para motivar os pacientes com diabetes, sensibilizando-os para a adoção de um novo estilo de vida e conscientizando-os sobre os riscos da doença caso não haja controle glicêmico (A).⁷

A educação em saúde é reconhecida como um processo de responsabilidade dos serviços de saúde, das instituições sociais e da população a que se destina. Por conta disso, faz-se necessário considerar a opinião da população sobre as suas necessidades reais e aquelas sentidas, as quais podem ser 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 melhoram, inclusive, os índices de massa corpórea dos indivíduos com diabetes (A).⁷

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 do indivíduo com diabetes tem como base a falta de motivação, relacionada com o desconhecimento das complicações. Mudanças no estilo de vida são difíceis de implementar, mas muitos hábitos podem ser modificados com estimulação constante ao longo do acompanhamento interdisciplinar (B).^{8,9}

Dinâmicas de grupo são um forte incentivo para a educação em diabetes. Por serem interativas, valorizam o relato de experiências dos próprios participantes, permitindo um processo integrador. Os resultados de alguns estudos confirmam que a atuação da equipe multidisciplinar no processo 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 conheci-

mento do indivíduo acerca da própria doença, tornando-o mais consciente (A).¹⁰

Por sua vez, o atendimento individual tem grande efetividade no estímulo à mudança de comportamento, já que essa abordagem permite conhecer o indivíduo, bem como seus anseios, seus hábitos de vida e suas práticas de gerenciamento do cuidado. As orientações podem ser feitas de acordo com as necessidades de cada um. Deve-se levar em consideração a autonomia do indivíduo: mais do que transferir conhecimentos, o educador precisa abrir espaço para que seu público construa os próprios objetivos (A).¹¹

Em uma abordagem centrada no paciente, a comunicação eficaz é considerada a rota para o engajamento do paciente (A).¹² 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 no indivíduo com diabetes, as quais podem ser usadas no diagnóstico e/ou em outros encontros para auxiliar no processo educativo contínuo (A).¹³ São elas:

- De que modo o diabetes afeta a sua rotina diária e a 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 aperfeiçoar, para o controle do diabetes?

Remover as barreiras de acesso e aumentar os cuidados no atendimento podem ser atitudes viáveis pela utilização de dados para coordenar a assistência e a 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, com 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 e propiciando mudanças individuais, coletivas e institucionais. É um dos mais importantes investimentos a longo prazo, já que os custos de saúde dos indivíduos com diabetes e os gastos sociais decorrentes das complicações da doença são altos (B).¹⁴

Existem evidências de que a interação entre o profissional de saúde e o indivíduo com diabetes pode favorecer um diálogo que propicia mudanças de comportamento, desde que ocorra adequação da linguagem por parte do profissional. O saber escutar e uma análise conjunta (profissional e paciente) sobre as falas e as percepções são determinantes para aprofundar o diálogo em torno das necessidades e das demandas, em um processo de interação que visa à melhora do autocuidado e ao consequente sucesso no controle do diabetes (B).¹⁵

Rickheim *et al.*¹⁶ demonstraram que a educação individual (por intermédio de consultas com nutricionistas, enfermeiros ou outros educadores), comparada à educação aplicada a grupos de pacientes, utilizando-se a mesma metodologia, foi equivalente no progresso do controle metabólico, mas o aprendizado em grupo apresentou melhor relação custo-benefício (A).¹⁶

A 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 a profissionais de saúde, a qual pode facilitar essa avaliação.

– Comer saudavelmente: fazer escolhas alimentares saudáveis, considerando o tamanho das porções e os melhores horários para consumi-las. Ao selecionar alimentos apropriados, crianças e 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 e para o controle do peso e da glicose no sangue. Também pode melhorar o índice de massa corporal, controlar os lipídios e a pressão arterial, bem como reduzir o estresse. Educadores em diabetes podem ajudar a lidar com possíveis barreiras, como limitações físicas, ambientais, psicológicas e de tempo. É importante desenvolver um plano com atividades equilibradas e apropriadas ao plano alimentar e de medicação;

– Vigiar as taxas: o automonitoramento diário de glicose no sangue fornece ao indivíduo com diabetes informações que permitem avaliar a sua alimentação, a prática de atividade física e a administração dos medicamentos (horários e doses). É essencial, também, verificar regularmente a pressão arterial, a cetona na urina e o peso, além de reconhecer os demais controles regulares solicitados pelo médico na rotina de visitas. O paciente deve ser orientado sobre escolha de equipamentos, diário glicêmico, frequência dos testes, valores-alvo, além de interpretação e utilização dos resultados;

– Tomar os medicamentos: o diabetes é uma doença progressiva. Dependendo do tipo de diabetes, a equipe de saúde deverá avaliar os medicamentos utilizados e ajudar o indivíduo a compreender como eles atuam em seu organismo. O mesmo vale para aplicação, transporte e manuseio da insulina. Uma terapia medicamentosa eficaz, em combinação com estilo de vida saudável, 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 do indivíduo para manter o diabetes sob controle. Uma parte importante do trabalho do educador em diabetes é identificar a motivação do indivíduo para a mudança de comportamento, ajudando-o a estabelecer metas clínicas e comportamentais alcançáveis, com orientações sobre os múltiplos obstáculos;

– Resolver problemas: o indivíduo com diabetes deve desenvolver habilidades para a resolução de problemas relacionados com hiper e hipoglicemia. Os educadores em diabetes, por sua vez, devem orientar o indivíduo a lidar com as barreiras físicas, emocionais, cognitivas e financeiras, estimulando-o a desenvolver estratégias para esse enfrentamento;

– Reduzir riscos: comportamentos efetivos de redução de riscos devem ser estimulados. Um aspecto fundamental do au-

tocuidado é a busca regular de um leque de serviços de prevenção. Educadores em diabetes podem ajudar os pacientes na aquisição de 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 e a glicose no sangue, além de atentar para a manutenção de registros de cuidados pessoais (A).¹⁷

No caso específico da educação de indivíduos com diabetes tipo 1 e, em especial, de crianças com diabetes, o foco deve ser o alcance da independência e autonomia necessárias, próprias a cada faixa etária. Novos comportamentos e atitudes precisarão ser aprendidos, visando sempre ao autocontrole da glicemia, à aplicação de insulina e à adaptação nutricional para as atividades diárias.

Ações educativas para crianças e adolescentes

A educação em diabetes voltada para crianças deve fundamentar-se na motivação (desejo e 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 (interatividade e prática), no reforço (metas e solução de problemas), bem como na reavaliação, na evolução e na educação sempre continuada. Novas tecnologias podem ser atrativas, como vídeos, CDs, jogos de computador e mensagens de texto com informações e lembretes telefônicos. A participação da criança em encontros promovidos por associações de diabetes ou as experiências em acampamentos educacionais também podem ter ótimo resultado, assim como as iniciativas criativas, como o uso de bonecos e fantoches, na tentativa de despertar na criança o autocuidado. O envolvimento familiar é fundamental, promovendo-se a adaptação dos pais ao diagnóstico e aos cuidados diários com o diabetes (A, B).¹⁸⁻²²

No período da adolescência, quando o indivíduo já faz suas escolhas, ele não deve ser o único responsável pelo cuidado e pelo controle do diabetes; o envolvimento dos pais no tratamento geralmente se associa a resultados favoráveis. Um aspecto fundamental a ser trabalhado é a comunicação de qualidade entre pais e filho, com uma divisão de papéis. A autonomia do adolescente é muito importante para o bom controle da doença (A, B).¹⁹⁻²³

A utilização de tecnologias como *games*, fóruns e páginas na internet, entre outras, é citada em revisões de literatura que buscaram identificar estudos relevantes com abordagens sobre tecnologia em programas de educação em diabetes. Essas abordagens têm demonstrado ampliação do conhecimento sobre diabetes tipo 1 e maior aceitação de aspectos relacionados com o autocuidado e o bem-estar psicossocial.

O profissional de saúde deve estar atento ao uso dessas tecnologias – que demonstram grande potencial de ajuda – para a educação efetiva de crianças e jovens, com criterioso estudo de seu desenho e de sua implementação, de maneira a sempre promover avanços, com a qualidade e efetividade necessárias (A).²⁴

É importante ressaltar que a equipe de saúde deve conhecer as necessidades dos pacientes pediátricos e delinear estratégias que busquem compreender sentimentos, como o conflito de desejos, a dor, o medo e a insegurança, que podem fazer parte da vida da criança com diabetes (A).²⁵

Diretrizes internacionais destacam que a educação em diabetes pediátrica deve ser planejada de acordo com a faixa etária e abranger novas tecnologias para motivação educacional (A).²⁶ Um exemplo de estratégia diferenciada consiste nos acampamentos educativos, em que a criança aprende sobre si mesma e sobre o diabetes, desenvolvendo autonomia, independência e habilidades sociais e de autocuidado, enquanto se diverte (A).²⁷ Além de consagrados na prática clínica, os acampamentos educativos são reconhecidos pela família como importantes para a promoção do autocuidado (A).²⁸

Os *videogames*, uma intervenção efetiva na educação em saúde,²⁹ e a técnica do brinquedo terapêutico, utilizada pela equipe de enfermagem para compreender a vivência da criança com diabetes (A),³⁰ são metodologias lúdicas que aproximam o profissional de saúde do universo da criança, possibilitando a formação de vínculo, essencial para o processo ensino-aprendizagem.

Habitualmente, a educação em diabetes é conduzida em ambientes de atenção primária à saúde, como as unidades básicas de saúde, mas é de extrema importância que o processo educativo seja realizado também no ambiente hospitalar. Revisão sistemática de 2013 verificou que a transição estruturada entre o ambiente hospitalar e o local de destino do paciente reduz o tempo de permanência no hospital e o índice de reinternação, aumentando o grau de satisfação. O trabalho destaca, ainda, que esse atendimento deve ser individualizado desde o momento da admissão, recomendando uma consulta com a equipe interdisciplinar em até 1 mês após a alta, com exceção dos casos de mudança da medicação ou controle inadequado, para os quais o contato contínuo é indicado, a fim de evitar hipo e hiperglicemia (A).^{31,32}

No processo educativo, a identificação dos principais pontos a serem abordados é de extrema importância, uma vez que essa etapa constitui um período curto, portanto, em breve, o indivíduo com diabetes estará em casa, com a responsabilidade de tomar decisões por si. Assim, é preciso identificar

as “medidas de sobrevivência” conforme a necessidade individual, enfatizando esses pontos na educação. A Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde (*Agency for Healthcare Research and Quality*, AHRQ) recomenda a revisão e/ou a orientação dos seguintes aspectos antes da alta (se aplicável):

- Identificação da equipe que dará continuidade ao acompanhamento do paciente após a alta;
- Diagnóstico, automonitorização e metas glicêmicas;
- Definição, reconhecimento, tratamento e prevenção de hiper e hipoglicemia;
- Hábitos nutricionais;
- Medicamentos para o diabetes: quando e como (orais ou injetáveis);
- Manejo do diabetes quando da ocorrência de outras doenças, como infecções;
- Uso apropriado e manejo de agulhas e seringas (A).³³

É essencial, ainda, que o paciente, ao receber alta, tenha medicações, insumos e prescrições suficientes até o retorno para avaliação da equipe interdisciplinar (A).³

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 as barreiras no enfrentamento da doença, bem como os resultados clínicos no controle de glicemia, pressão arterial, peso e perfil lipídico. Fatores associados, como ansiedade e depressão, resiliência e impacto das intervenções, são fundamentais no processo educacional e no direcionamento das melhores estratégias para a atuação das equipes interdisciplinares. Vários instrumentos já foram validados para a população brasileira, os quais podem auxiliar nessas avaliações periódicas (Tabela 1).

Vale ressaltar que os instrumentos também são utilizados, na prática clínica, para avaliação sistemática dos diferentes pontos de interesse. Quando usados na análise dos programas de educação, devem ser aplicados antes e depois da intervenção, definindo-se os períodos de acordo com o item avaliado.

Tabela 1. Instrumentos validados para análise dos programas educacionais.

Avaliações	Instrumentos validados
Adesão medicamentosa	Teste de Morisky (A) ³⁴
Atividade física	Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (B) ³⁵
Autocuidado	Perfil de Autocuidado do Diabetes (DSMP) ³⁶ Inventário de Autocuidado (SCI-R) ³⁶ Questionário de Atividades de Autocuidado com o Diabetes (SDSCA) ³⁷
Ansiedade e depressão	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) ³⁸
Atitudes	Versão brasileira do Questionário de Atitudes (ATT-19) ³⁹
Autoeficácia no manejo das insulinas	Escala de Autoeficácia no Manejo da Insulina no Diabetes (IMDSES) ⁴⁰
Conhecimento	Escala de Conhecimento no Diabetes (DKN-A) ⁴¹
Estado de saúde	Questionário Genérico de Qualidade de Vida (SF-36 e SF-6D) ⁴¹
Qualidade de vida	Escala Abreviada de Qualidade de Vida da OMS (WHOQOL-BREF) ⁴²

Avaliações	Instrumentos validados
Qualidade de vida relacionada com o diabetes	Versão brasileira do Questionário de Medida da Qualidade de Vida em Diabetes (DQOL-Brasil) ⁴³ Questionário de Medida da Qualidade de Vida para Jovens com Diabetes (DQOLY) ⁴⁴
Qualidade de vida na doença renal	Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida em Pacientes Renais Crônicos (KDQOL-SF™) ⁴⁵
Resiliência	Escala de Resiliência ⁴⁶
Sobrecarga dos cuidadores	Escala Zarit ⁴⁷
Sofrimento associado à convivência com o diabetes	Versão brasileira da Escala PAID (B-PAID) ⁴⁸

IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*; DSMP: *Diabetes Self-Management Profile*; SCI-R: *Self-Care Inventory-Revised*; SDSCA: *Summary of Diabetes Self-Care Activities Questionnaire*; HAD: *Hospital Anxiety and Depression Score*; ATT-19: *Diabetes Attitudes Questionnaire*; IMDSSES *Insulin Management Diabetes Self-Efficacy*; DKN-A: *Diabetes Knowledge Scale Questionnaire*; SF: *Short-Form*; OMS: *Organização Mundial da Saúde*; WHOQOL-BREF: *World Health Organization Quality of Life Instrument-Brief*; DQOL: *Diabetes Quality of Life Measure*; DQOLY: *Diabetes Quality of Life for Youths*; KDQOL-SF™: *Kidney Disease Quality of Life Short-Form*; PAID: *Problem Areas in Diabetes*.

O educador em diabetes no Brasil

No Brasil, a educação em diabetes há muito se estabelece por conta de iniciativas pontuais, seja de serviços ligados ao setor público (estaduais e municipais), seja de entidades privadas (como hospitais e laboratórios), seja de organizações não governamentais (associações de pacientes, principalmente).

No Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes *Mellitus*, de 2001,³⁹ 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).⁴⁹

Esse vínculo 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”.

Foi apenas em 2006, porém, com a Lei Federal 11.347, que o Estado brasileiro preocupou-se 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 de indivíduos com diabetes em programas de educação promovidos pelas unidades de saúde do SUS. Tais programas, segundo a portaria (artigo 3º, inciso II), devem abordar “componentes do cuidado clínico, incluindo a promoção da saúde, o gerenciamento do cuidado e as atualizações técnicas relativas a 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 do 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).⁵⁰ A regulamentação da Lei Federal 11.347 intensificou a necessidade de investimento na formação do educador em diabetes no Brasil. Em 2007, a SBD e a ADJ Diabetes Brasil, com o apoio da Federação Internacional de Diabetes – região que abrange os países da América Central, do Sul e o Caribe (International Diabetes Federation – South America and Central America, IDF-SACA), deram início ao programa Educando Educadores – Curso de Qualificação para Profissionais de Saúde em Educação em Diabetes. O programa tem por base os sete comportamentos do autocuidado definidos pela AADE, a fim de nortear a prática educativa e identificar a qualidade dos resultados obtidos em um programa de educação efetivo (A).⁵¹

Em 2014, surgiu o Educando Educadores Sem Fronteiras, programa da SBD fomentado pela Fundação Mundial de Diabetes (*World Diabetes Foundation*, WDF) e apoiado pela ADJ Diabetes Brasil. Seu objetivo é atender às necessidades e características de regiões remotas do Brasil e às respectivas populações, como indígenas e comunidades ribeirinhas. O programa foi realizado nos estados de Amazonas, Paraíba e Roraima, capacitando profissionais de saúde do setor público, nas diferentes instâncias da saúde e na área formativa.

Seguidamente à experiência do Educando Educadores, surgiu uma iniciativa voltada para um segmento profissional específico. A RDC 44, de 2009, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (B),⁵² 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 Aprimoramento em Diabetes para Farmacêuticos (Aprifarma) foi desenvolvido pela ADJ Diabetes Brasil, em parceria com

* HA: hipertensão arterial; DM: diabetes *mellitus*.

o Conselho Federal de Farmácia e com o apoio da IDF. Inicialmente, o curso foi realizado de modo presencial, sendo ministrado para mais de 1.800 farmacêuticos de 16 estados do Brasil, em 31 edições. Em 2013, o Aprifarma foi lançado na versão *e-learning*. O modelo mostra potencial para ser replicado em 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 do paciente. Para assegurar um resultado efetivo, é fundamental considerar o trabalho em equipe e a sua adequada qualificação. As estratégias e as eta-

pas de tratamento, incluindo a educação, devem ser individualizadas, envolvendo o paciente em todos os processos de estabelecimento de metas de controle e aquisição de novos comportamentos.

Os profissionais da equipe precisam estar qualificados e atualizados, pois, como o diabetes requer atenção contínua, técnicas educativas devem ser elaboradas com base no conhecimento prévio dos atendidos, com o desenvolvimento conjunto de um plano de cuidados, visando à autonomia do paciente, dos familiares e dos cuidadores. O indivíduo com diabetes e o seu cuidador, quando for o caso, além da família e da sociedade em geral, precisam estar cientes da importância de um estilo de vida saudável não só para o controle como também para a prevenção do diabetes. Programas educativos e serviços de atenção ao diabetes precisam, portanto, ser estimulados e disseminados no território nacional, tanto na área pública como na área privada.

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Existem cinco estágios de mudança que os indivíduos percorrem ao alterar o próprio comportamento: pré-contemplação, contemplação, preparação, ação e manutenção.	A
É necessário que se incorporem nos serviços de saúde novas abordagens capazes de motivar os pacientes com diabetes.	A
Intervenções educativas levam à melhora dos índices de massa corpórea das pessoas com diabetes.	A
Atividades em grupo, conduzidas pela equipe multidisciplinar, estimulam a socialização e a consequente troca de experiências, aumentando o conhecimento do indivíduo acerca da própria doença.	A
O educador deve levar em consideração a autonomia da pessoa: mais do que transferir conhecimentos, precisa abrir espaço para que o paciente construa os próprios objetivos.	A
Em uma abordagem centrada no paciente, a comunicação eficaz é considerada a rota para o engajamento do paciente.	A
Questões abertas, para entender os aspectos emocionais, as percepções e conhecimentos do paciente, 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
Comparando-se a educação individual (por intermédio de consultas com nutricionistas, enfermeiras ou outros educadores) à educação em grupos de pacientes, utilizando-se a mesma metodologia, o resultado sobre o controle metabólico foi equivalente. O aprendizado em grupo apresentou melhor relação custo-benefício.	A
As habilidades a serem desenvolvidas na educação em diabetes incluem: inspecionar os pés regularmente, monitorar a pressão arterial, automonitoramento da glicose no sangue e manutenção de registros de cuidados pessoais.	A
O desenho e a implementação de novas tecnologias devem ser criteriosamente estudados, para que sejam cada vez mais utilizadas, porém com a qualidade e efetividade necessárias.	A
A educação em diabetes em pediatria deve ser planejada de acordo com a faixa etária e utilizar novas tecnologias na motivação educacional. A equipe de saúde deve conhecer as necessidades da criança e estabelecer estratégias visando compreender sentimentos como medo e insegurança.	A
Os acampamentos educativos são estratégias de educação diferenciadas, que permitem à criança aprender sobre si mesmo, sobre o diabetes e desenvolver autonomia, independência, habilidades sociais e de autocuidado. A importância dos acampamentos educativos na promoção do autocuidado também é reconhecida pela família.	A
A técnica do brinquedo terapêutico é utilizada pela equipe de enfermagem para compreender a vivência da criança com diabetes.	A
O processo educativo deve ser iniciado dentro do ambiente hospitalar, desde o momento da admissão, e é recomendada uma consulta com a equipe interdisciplinar em até um mês após a alta. O contato contínuo é indicado nos casos de alteração de medicação ou se o controle não está adequado.	A

A Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) recomenda que as seguintes áreas de conhecimento sejam revisadas e/ou orientadas antes da alta (se aplicável): - Identificar a equipe que dará continuidade ao acompanhamento do paciente pós-alta; - Diagnóstico, automonitorização e metas glicêmicas; - Definição, reconhecimento, tratamento e prevenção de hiper e hipoglicemia; - Hábitos nutricionais; - Medicações para o diabetes: quando e como (oral ou injetável); - Manejo do diabetes nos dias de doenças intercorrentes; - Uso apropriado e manejo de agulhas e seringas.	A
É importante que o paciente tenha alta com medicações, insumos e prescrições suficientes para o seu acompanhamento até o seu retorno com a equipe interdisciplinar.	A
A capacitação dos profissionais é essencial para o sucesso de um programa de educação em diabetes.	A
Os sete comportamentos do autocuidado, definidos pela AADE, têm por objetivo nortear a prática educativa e identificar a qualidade dos resultados obtidos com um programa de educação efetivo.	A
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
É essencial a adoção 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
Sugere-se o uso de um questionário para identificar o nível de informação e qualidade de vida.	B
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
A educação em diabetes é um dos mais importantes investimentos em longo prazo, já que os custos da saúde dos indivíduos com diabetes e os gastos sociais decorrentes das complicações da doença são altos.	B
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
O envolvimento familiar é fundamental, promovendo a adaptação dos pais/parentes ao diagnóstico e aos cuidados diários com o diabetes.	B
A autonomia do adolescente é muito importante no bom controle da doença.	B
A edição da RDC 44/2009 da Anvisa, 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.	B
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
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

HbA1c: hemoglobina glicada; IMC: índice de massa corporal; TSH: hormônio estimulante da tireoide (*thyroid-stimulating hormone*); NPH: protamina neutra Hagedorn; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

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

- Mulcahy K, Maryniuk M, Peebles M, Peyrot M, Romky D, Weaver T et al. Diabetes self-management education core outcomes measures. *Diabetes Educ.* 2003;29(5):768-70.
- 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.* New York, NY: HarperCollins 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, Vega-López MG, Arias-Merino ED. Impacto de la educación participativa en el índice de masa corporal y glicemia en individuos obesos con diabetes tipo 2. *Cad Saude Publica.* 2004;20(1):275-81.
- Costa JA, Balga RSM, Alfenas RCG, Cotta RM. Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2011;16(3):2001-9.
- Silva ARV, Macêdo SF, Vieira NFC, Pinheiro PNC, Damasceno MMC. Educação em saúde a portadores de dia-

- betes mellitus tipo 2: revisão bibliográfica. *Rev Rene*. 2009;10(3):146-51.
9. Grillo MFF, Gorini MIPC. Caracterização de pessoas com diabetes mellitus tipo 2. *Rev Bras Enferm*. 2007;60(1):49-54.
 10. Mensing C, Boucher J, Cypress M, Weinger K, Mulcahy K, Barta P 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.
 11. Tavares DMS, Rodrigues RA. Educação conscientizadora do idoso diabético: uma proposta de intervenção do enfermeiro. *Rev Esc Enferm USP*. 2002;36(1):88-96.
 12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M 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):1364-79.
 13. Powers MA, Davidson J, Bergenstal RM. Glucose pattern management teaches glycemiarelated problem-solving skills in a diabetes self-management education program. *Diabetes Spectrum*. 2013;26:91-7.
 14. Zanetti ML, Otero LM, Peres DS, Santos MA, Guimarães FPM, Freitas MCF. Evolução do tratamento de pacientes diabéticos utilizando o protocolo staged diabetes management. *Acta Paul Enferm*. 2007;20(3):338-44.
 15. Santos MA, Peres DS, Zanetti ML, Otero LM, Teixeira CRS. Programa de educação em saúde: expectativas e benefícios percebidos por pacientes diabéticos. *Rev Enferm UERJ*. 2009;17(1):57-63.
 16. Rickheim PR, Weaver TW, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care*. 2002;25(2):269-74.
 17. American Association of Diabetes Educators. AADE7 self-care behaviors [Internet]. [accessed 2017 Sep 17]. Available from: <http://www.diabeteseducator.org/ProfessionalResources/AADE7>.
 18. Pélicand J, Gagnayre R, Sandrin-Berthon B, Aujoulat I. A therapeutic education programme for diabetic children: recreational, creative methods, and use of puppets. *Patient Educ Couns*. 2006;60(2):152-63.
 19. Delamater AD. Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):340-8.
 20. Silverstein J, Kligensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(1):186-212.
 21. Swift PG; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007: diabetes education. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(2):103-9.
 22. Knowles J, Waller H, Eise C, Heller S, Roberts J, Lewis M et al. The development of an innovative education curriculum for 11-16 yr old children with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Pediatric Diabetes*. 2006;7(6):322-8.
 23. Wiebe DJ, Berg CA, Korbel C, Palmer DL, Beveridge RM, Upchurch R 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.
 24. 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(7):474-83.
 25. Sparapani VC, Jacob E, Nascimento LC. What is it like to be a child with type 1 diabetes mellitus? *Pediatr Nurs*. 2015;41(1):17-22.
 26. Lange K, Swift P, Pankowska E, Danne T; International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline 2014: diabetes education in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):77-85.
 27. Barone MTU, Vivolo MA, Madden PB. Are diabetes camps effective? *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;114:15-22.
 28. Venancio JMP, La Banca RO, Ribeiro CA. Benefícios da participação em um acampamento no autocuidado de crianças e adolescentes com diabetes: percepção das mães. *Esc Anna Nery*. 2017;21(1):e20170004.
 29. DeShazo J, Harris L, Pratt W. Effective intervention or child's play? A review of video games for diabetes education. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(10):815-22.
 30. La Banca RO, Monteiro OO, Ribeiro CA, Borba RIH. A vivência a criança escolar com diabetes mellitus expressa por meio do brinquedo terapêutico dramático. *Rev Enferm UFPE On Line*. 2015;9(Supl 7):9009-17.
 31. Shepperd S, Lannin NA, Clemson LM, McCluskey A, Cameron ID, Barras SL. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD000313.
 32. American Diabetes Association. 13. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 1):S99-104.
 33. Agency for Healthcare Research and Quality. Adverse events after hospital discharge [Internet]. 2014 [accessed 2017 Jun 15]. Available from: <http://psnet.ahrq.gov/primer.aspx?primerID511>.
 34. 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.
 35. Matsudo S. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Ver Bras Ativ Fís Saúde*. 2001;6(2):5-18.
 36. 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. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):141.
 37. Michels MJ, Coral MH, Sakae TM, Damas TB, Furlanetto LM. Questionnaire of Diabetes Self-Care Activities: translation, cross-cultural adaptation and evaluation of psychometric properties. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(7):644-51.
 38. Santos FR, Bernardo V, Gabbay MA, Dib SA, Sigulem D. 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.
 39. Torres HC, Virginia AH, Schall VT. Validation of Diabetes Mellitus Knowledge (DKN-A) and Attitude (ATT-19) Questionnaires. *Rev Saude Publica*. 2005;39(6):906-11.
 40. Gastal DA, Pinheiro RT, Vazquez DP. Self-efficacy scale for Brazilians with type 1 diabetes. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(2):96-101.
 41. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validation of the Brazilian version of the generic six-dimensional short form quality of life questionnaire (SF-6D Brazil). *Cien Saude Colet*. 2011;16(7):3103-10.

42. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-brief. *Ver Saude Publica*. 2000;34(2):178-83.
43. Correr CJ, Pontarolo R, Melchioris AC, Rossignoli P, Fernández-Llimós F, Radominski RB. Translation to Portuguese and validation of the Diabetes Quality Of Life Measure (DQOL-Brazil). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(3):515-22.
44. Brasil F, Pontarolo R, Correr CJ. Qualidade de vida em adultos com diabetes tipo 1 e validade do DQOL-Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica e Apl*. 2014;35(1):105-12.
45. Duarte PS, Miyazaki MC, Ciconelli RM, Sesso R. 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.
46. Pesce RP, Assis SG, Avanci JQ, Santos NC, Malaquias JV, Carvalhoes R. Adaptação transcultural, confiabilidade e validade da escala de resiliência. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(2):436-48.
47. Bandeira M, Calzavara MG, Freitas LC, Barroso SM. 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.
48. Gross CC, Scain SF, Scheffel R, Gross JL, Hutz CS. 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.
49. 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, DF: Ministério da Saúde; 2001.
50. Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L et al. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S144-53.
51. American Association of Diabetes Educators. Individualization of diabetes self-management education. *Diabetes Educ*. 2002;28:741-9.
52. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 44, de 17 de agosto de 2009 [Internet]. [acesso em 17 set 2017]. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/index.php/juridico-sp-42924454/legislacao/1696-resolucao-rdc-no-44-de-17-de-agosto-de-2009-.html>.



PARTE 5

Tratamento de diabetes
mellitus tipo 1: manejo
da hiperglicemia

Aspectos gerais do tratamento de crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1

Introdução

Embora o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) seja menos comum na população geral quando comparado ao diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a incidência ainda aumenta em cerca de 3% ao ano, particularmente entre as crianças. Cerca de 86.000 crianças desenvolvem DM1 todos os anos, e, quando a insulina não está disponível, a expectativa de vida de uma criança com DM1 é muito curta.¹

Dados da International Diabetes Federation (IDF), de 2015, estimam que a quantidade de portadores de DM1 no mundo, em crianças abaixo de 14 anos, seja de aproximadamente 542.000, sendo os maiores números na Europa (140.000). Dentre os 10 países com maior número de casos de DM1 em crianças abaixo de 14 anos, o Brasil está em terceiro lugar, com 30.900 casos, precedido apenas pelos Estados Unidos (84.100) e pela Índia (70.200).¹

Na infância, o DM1 é o tipo de diabetes *mellitus* (DM) mais frequente – corresponde a 90% dos casos,² com um aumento expressivo sobretudo na população abaixo de 5 anos de idade.³

Desde os resultados do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), compreendeu-se que grande parte das comorbidades associadas ao DM está diretamente relacionada ao grau de controle metabólico (A).^{4,5} O estudo pós-DCCT demonstrou, ainda, que os benefícios de um controle glicêmico mais estrito se mantinham por mais tempo, estabelecendo definitivamente os benefícios do controle mais precoce dos parâmetros glicêmicos de todo indivíduo diabético (A).⁶

Cuidados especiais no manejo do paciente pediátrico

O tratamento de crianças e adolescentes com DM1 deve considerar características únicas dessa faixa etária, como mu-

danças na sensibilidade à insulina relacionadas à maturidade sexual e ao crescimento físico (D),⁷ capacidade de iniciar o autocuidado, supervisão na assistência à infância e escola, além de uma vulnerabilidade neurológica à hipoglicemia e, possivelmente, hiperglicemia, bem como à cetoacidose diabética. A atenção à dinâmica familiar também é essencial no desenvolvimento e na implementação de um esquema de tratamento para a doença.

A terapêutica do DM1, historicamente, segue a tríade composta por insulina, alimentação e atividade física. Contudo, com os avanços tecnológicos e terapêuticos e os novos conhecimentos dos fatores psicológicos e sociais que envolvem o DM, poder-se-ia dizer que a tríade deveria mudar para insulina, monitorização e educação, incluindo-se nesta última a alimentação, a atividade física e a orientação para os pacientes e suas famílias.⁸

Insulinoterapia

Como o DM1 se caracteriza por produção insuficiente de insulina, o tratamento medicamentoso depende da reposição desse hormônio, utilizando-se de esquemas e preparações variados e estabelecendo-se “alvos glicêmicos” pré e pós-prandiais para serem alcançados.^{9,10} Em todas as faixas etárias, a reposição da insulina deve tentar atingir o perfil mais próximo possível do fisiológico (A).⁹

Apesar de existirem recomendações de metas glicêmicas para o controle do DM, é importante enfatizar a necessidade de individualização dos objetivos glicêmicos, evitando-se tanto sequelas de hipoglicemias quanto alterações no sistema nervoso central decorrentes de hiperglicemias alternadas com hipoglicemias. As diferentes estratégias, esquemas e tipos de insulinas disponíveis serão discutidos na parte 2 deste capítulo.

A Tabela 1 mostra de maneira resumida as metas glicêmicas, segundo recomendações da International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD).¹⁰

Tabela 1. Metas glicêmicas ótimas propostas pela ISPAD.

	Glicemia pré-prandial	Glicemia pós-prandial	Glicemia ao deitar	Glicemia da madrugada	HbA1c
Todas as idades	90 a 145 mg/dL	90 a 180 mg/dL	120 a 180 mg/dL	80 a 162 mg/dL	7,5%

O tratamento com insulina deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico (geralmente dentro das 6 horas,

em caso de cetonúria), para prevenir a descompensação metabólica e a cetoacidose diabética (CAD) (A).⁹ Dependendo

do serviço, de 25 a 67% dos casos de DM1 na infância ainda são diagnosticados na vigência de CAD (D).¹¹ Clinicamente o paciente pode apresentar desidratação, vômitos, dor abdominal, hálito cetônico (com aroma de frutas), respiração de Kussmaul e diminuição do nível de consciência.¹²

A CAD é uma condição clínica de grave desarranjo metabólico, que deve ser tratada em ambiente hospitalar. O tratamento é discutido em outro módulo, pertencente à Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Algumas condições relacionadas à faixa etária devem ser lembradas e consideradas na montagem do esquema terapêutico. Os adolescentes, por exemplo, costumam apresentar esquemas alimentares que fogem à rotina, com maior dificuldade de controle metabólico e, frequentemente, maior risco de hipoglicemias graves alternadas com hiperglicemias, sendo de grande importância tentar incentivar a motivação e o conhecimento. É a faixa etária em que há maior dificuldade em atingir um bom controle metabólico.

Necessidade de hospitalização

O diagnóstico de DM1 causa um forte impacto sobre o paciente e seus familiares. É necessária uma boa orientação inicial para que entendam os objetivos do tratamento, o que se pretende com os esquemas propostos e a forma de monitorização dos resultados. Essa primeira orientação deve capacitá-los a administrar a insulina adequadamente, monitorizar e interpretar os valores glicêmicos, reconhecer sinais e sintomas de hipoglicemia e agir para normalizar a situação. É preciso preencher todos esses requisitos para se optar pelo tratamento domiciliar do DM.

Para iniciar o tratamento do DM1 recém-diagnosticado sem internação, é fundamental uma estrutura que proporcione um programa de educação, com equipe composta preferencialmente por enfermeiros, nutricionista e médicos, e facilidade de comunicação entre esses profissionais e o paciente e seus familiares (D).¹³

Deve-se considerar a hospitalização quando o indivíduo não apresenta um quadro de grave descompensação ao diagnóstico, levando em conta também as possibilidades materiais de um tratamento domiciliar, o grau de compreensão por parte dos familiares, a facilidade de contato com a equipe médica e as condições psicológicas da família ao diagnóstico. Várias podem ser as vantagens do tratamento em casa: redução de reinternações, melhor controle glicêmico, maior bem-estar e conforto para todos (D).¹³ A internação, contudo, pode facilitar o treinamento intensivo do paciente de seus familiares e promover um bom controle posterior da doença (B).¹⁴

Automonitorização

Desde o estudo do DCCT, sabe-se que o bom controle metabólico do DM em adultos e adolescentes, comprovado por valores menores de hemoglobina glicada (HbA1c), está associado a menores chances de complicações microvasculares.⁴

Apesar de esse estudo não incluir a faixa etária pediátrica, estudos recentes demonstraram que o controle glicêmico no primeiro ano de doença, avaliado pela HbA1c, é um bom

preditor de controle em longo prazo, enfatizando-se a importância do incentivo a um tratamento mais intensivo desde o diagnóstico, mesmo em crianças pequenas.⁵

Para atingir o controle da HbA1c, a medida da glicemia capilar domiciliar tem se tornado uma ferramenta essencial. A recomendação atual é fazer ao menos 4 glicemias capilares ao dia, em geral, distribuídas em períodos pré-prandiais (antes do café, almoço, jantar e ceia). Tais medidas permitem ao paciente tomar condutas imediatas de ajustes de doses de insulina, assim como adequar a dose ideal ao consumo de carboidratos.

Nos pacientes pediátricos portadores de DM1, é importante o bom controle glicêmico *versus* a incidência de hipoglicemias. O medo excessivo destas leva a um mau controle e conduz o paciente a complicações precocemente (D).¹⁵ 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 da normalidade.

Nesse sentido, opções mais modernas de monitorização glicêmica, cada vez mais empregadas, são os sistemas de monitorização contínuo da glicemia (CGM, na sigla em inglês) e o de monitorização contínua em *flash* (FGM, na sigla em inglês), que fornecem valores de glicose intersticial de forma contínua, permitindo ao paciente e ao médico maior visualização das variações glicêmicas. Essa monitorização, além de possibilitar maior noção dos parâmetros de glicemia, pode facilitar o ajuste da terapia.¹⁶ Este assunto será tratado detalhadamente na parte 5 deste capítulo.

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 instituir uma alimentação equilibrada do ponto de vista de conteúdo de carboidratos (50 a 60%), proteínas (15%) e gorduras (30%), o que propicia uma alimentação de alta qualidade e que deveria ser consumida por todos, diabéticos ou não, visto que é muito mais saudável do que a maioria dos esquemas alimentares consumidos por 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 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 será justificado se a atividade física for mais intensa (D).⁷ A associação de um plano alimentar à contagem de carboidratos permite que a quantidade de insulina prescrita seja titulada com maior precisão, já que leva em conta o valor da glicemia e a quantidade e qualidade do alimento ingerido pelo paciente. A contagem de carboidratos oferece um resultado bastante objetivo e facilita o cálculo da dose de insulina a ser administrada antecedendo cada refeição (“*bolus* de refeição”). Assim, como

administramos uma quantidade de insulina dependendo do consumo previsto de carboidratos, devemos administrar insulina para a correção das concentrações glicêmicas (“*bolus* de correção”). No entanto, utiliza-se apenas um cálculo inicial (vide parte 2 deste capítulo), que pode e deve ser modificado caso ele não se mostre adequado ao paciente. Para considerar esse cálculo adequado, a glicemia de 2 horas após a refeição não deve diferir por mais do que 20 a 30 mg/dL da glicemia pré-prandial (D).¹⁷

Programa regular de atividade física

Esse programa auxilia notavelmente no aspecto emocional, no bem-estar físico e na 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 é válida, visto que, como ele não está adequadamente insulinizado, sua glicemia subirá ainda mais. De acordo com a American Diabetes Association, não é necessário impedir a realização de exercício com base simplesmente na hiperglicemia, desde que o paciente esteja assintomático e os níveis de cetona na urina e/ou no sangue estejam negativos.⁹

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).¹⁸ 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 ingesta de carboidrato periodicamente durante as atividades de longa duração. A monitorização da glicemia capilar deve ser feita horas após a atividade, pois o risco de hipoglicemia não está limitado somente ao momento da atividade, mas a períodos depois dela.

Como o recomendado a todas as crianças, aquelas com DM ou pré-DM devem ser encorajadas a pelo menos 60 minutos de atividade física todos os dias, incluindo atividades aeróbicas de intensidade vigorosa e de fortalecimento osteomuscular em pelo menos três desses dias.

No caso de pacientes muito jovens, como pré-escolares, a atividade física não programada, como brincadeiras, pode ocorrer com frequência, por isso os cuidadores devem estar atentos e orientados a lhes oferecerem um lanche extra, caso seja necessário.

Terapia insulínica em sistemas de infusão contínua de insulina

Em crianças, a hipoglicemia geralmente é um fator limitante para o tratamento intensivo e o bom controle do DM (B,A).^{19,20}

Alternativamente, pode-se instituir o tratamento intensivo com o uso de bombas de infusão de insulina, no qual a única insulina utilizada é a ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina). Constitui-se no mais fisiológico meio de administração de insulina no sistema basal-*bolus* e que mais proximamente simula o padrão de secreção de insulina pela ilhota pancreática, além de possibilitar maior flexibilidade na administração de insulina e reduzir a variabilidade glicêmica quando corretamente utilizada. Tem se mostrado eficiente em crianças pré-escolares, escolares e adolescentes; em crianças de 1 a 6 anos, melhorou a qualidade de vida e mostrou-se factível e segura, levando os autores a considerarem essa modalidade terapêutica opcional para esse grupo de pacientes (B).²¹ Já em pacientes de mais idade, incluindo-se os adolescentes, o uso de sistema de infusão contínua de insulina (SICI) fez melhorar os controles glicêmicos, reduziu a frequência de hipoglicemias e aumentou a qualidade de vida (B).²²

Recentes avanços no tratamento com SICI utilizando monitorização glicêmica com sensor de glicose (CGMS – *continuous glucose monitoring system*) tem comprovada eficácia em alcançar os alvos glicêmicos, sobretudo antes das refeições, em combinação a uma redução de hipoglicemias, uma das principais barreiras em atingir o bom controle metabólico em crianças e adolescentes. O uso, o manejo e as indicações de tratamento com SICI serão tratados na parte 4 deste capítulo.

Um consenso recente realizado pela European Society of Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society e ISPAD, endossado pela American Diabetes Association e European Foundation for the Study of Diabetes, traz o resumo e as principais indicações do uso de SICI no paciente pediátrico (A).²³

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 tem pico de incidência na adolescência, mas com forte tendência de aumento também em crianças com menos de 5 anos.	A
Comorbidades podem ser postergadas com controle melhor e mais precoce.	A
Insulinoterapia deve ser individualizada e o mais fisiológica possível.	A
Considerar as diferentes fases de crescimento do paciente e o estilo de vida quanto ao esquema de tratamento.	A

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A necessidade de internação pode ser necessária para a educação e o treinamento, mesmo quando o paciente não esteja em situação grave.	B
A monitorização é necessária e recomendada um mínimo de 4 a 6 vezes ao dia.	A
Orientação alimentar é aquela requerida para um adequado crescimento e desenvolvimento.	A
Todas as crianças devem ser encorajadas a realizar pelo menos 60 minutos de atividade física todos os dias, incluindo atividades aeróbicas de intensidade vigorosa e de fortalecimento osteomuscular.	B
A terapia insulínica em SICIs deve ser considerada em crianças, principalmente quando a hipoglicemia é um fator limitante para o tratamento intensivo e bom controle do diabetes.	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

- IDF Diabetes Atlas, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of the childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care*. 2000;23(10):1516-26.
- 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;329:977-86.
- Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Pediatr*. 1994; 125(2):177-88.
- White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV; 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(6):804-12.
- Franzese A, Valerio G, Spagnuolo MI. Management of diabetes in childhood: are children small adults? *Clin Nutr*. 2004;23(3):293-305.
- Calliari LEP, Noronha RM. Diabetes melito: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. In: Damiani D. *Endocrinologia na Prática Pediátrica*. 3 ed. São Paulo: Manole; 2016.
- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38 Suppl 1:S20-30.
- Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:102-14.
- Maruichi MD, Takamune DM, Noronha RM, Schechtman HP, Belhaus MS, Kochi C, et al. Características de crianças e adolescentes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 ao diagnóstico. Comparação entre dois períodos com dez anos de diferença em serviço universitário. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2012;57(2):55-8.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1:S67-74.
- Lowes L, Gregory JW. Management of newly diagnosed diabetes: home or hospital? *Arch Dis Child*. 2004;89(10):934-937.
- Lessing DN, Swift PG, Metcalfe MA, Baum JD. Newly diagnosed diabetes: a study of parental satisfaction. *Arch Dis Child*. 1992;67(8):1011-1013.
- Marrero DG, Guare JC, Vandagriff JL, Fineberg NS. Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: mal-adaptive or healthy response? *Diabetes Educ*. 1997;23(3):281-6.
- Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child*. 2017;102(6):543-549.
- Steck AK, Klingensmith GJ, Fiallo-Scharer R. Recent advances in insulin treatment of children. *Pediatr Diabetes*. 2007;8 Suppl 6:49-56.
- Galassetti P, Mann S, Tate D, Neill RA, Costa F, Wasserman DH, et al. Effects of antecedent prolonged exercise on subsequent counter-regulatory responses to hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(6):E908-17.
- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38 Suppl 1:S70-6.
- Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A, 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(7):677-84.
- Shehadeh N, Battelino T, Galatzer A, Naveh T, Hadash A, de Vries L, et al. Insulin pump therapy for 1-6 year old children with type 1 diabetes. *Isr Med Assoc J*. 2004;6(5):284-6.
- McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet Med*. 2005;22(1):92-6.
- Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F; European Society for Paediatric Endocrinology, 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.

Esquemas de 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 β das ilhotas de Langerhans pancreáticas, resultando na incapacidade progressiva de produção de 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 do curso imunológico que desencadeia esse processo de auto-destruição. Como demonstram alguns estudos, pacientes que apresentam o alelo de risco (antígenos leucocitários humanos [*human leukocyte antigen*, HLA]; HLA-DRw3 e DRw4) e pelo menos dois anticorpos específicos (autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico [*anti-glutamic acid decarboxylase*, anti-GAD], autoanticorpos anti-insulina [*anti-islet cell antibody*, anti-ICA] e autoanticorpos antitirosina fosfatase [anti-IA2]) têm chances consideráveis de desenvolver a doença.

No período clínico, os sinais e os sintomas mais frequentes são poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda de peso. O diagnóstico de diabetes ocorre entre 1 e 6 semanas após o início das manifestações clínicas. A confirmação diagnóstica é realizada por meio de glicemia plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL ou glicemia casual, em qualquer hora do dia, ≥ 200 mg/dL.

Tratamento insulínico

O uso de insulina é imprescindível no tratamento do DM1 e deve ser instituído assim que o diagnóstico for feito. O estudo prospectivo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)¹ demonstrou que o tratamento intensivo do DM1, com três ou mais doses diárias de insulina (de diferentes tipos de ação) ou com sistema de infusão contínua de insulina (SICI; bomba de insulina), é eficaz na redução das complicações crônicas advindas do mau controle. Nessa coorte, houve diminuição de 76% dos casos de retinopatia, de 60% dos casos de neuropatia e de 39% dos casos de nefropatia nos pacientes tratados intensivamente em relação aos tratados de forma convencional (A).¹ O valor da hemoglobina glicada (HbA1c) nos pacientes em tratamento intensivo foi responsável pela redução do surgimento de complicações crônicas microangiopáticas (8,05% *versus* 9,76%) (A).¹

No estudo de continuidade do DCCT, o *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC),² todos os pa-

cientes foram tratados de maneira intensiva. No subgrupo de adolescentes (13 a 17 anos), o controle metabólico não evidenciou diferenças significativas entre aqueles que já haviam sido tratados de forma intensiva no DCCT e aqueles com tratamento convencional (8,38% *versus* 8,45%). O grupo tratado intensivamente por um período mais prolongado (desde o início do DCCT), contudo, apresentou frequência menor da progressão de retinopatia e de nefropatia, sugerindo que a manutenção do bom controle metabólico deve começar precocemente no curso do DM1 (A).² Os dois estudos sugerem nível de evidência 1, com grau de recomendação A, para o tratamento intensivo com insulina no DM1 (A,² B).^{3,4}

Administração e dose de insulina

O objetivo do tratamento do DM1 é manter as metas glicêmicas nos limites da normalidade. Diferentes esquemas terapêuticos podem ser utilizados no tratamento de indivíduos com DM1. Na prática, a reposição insulínica é feita com uma insulina basal (cuja função é evitar a lipólise e a liberação hepática de glicose no período interalimentar), uma insulina durante as refeições (*bolus* de refeição) e doses de insulina necessárias para corrigir hiperglicemias pré-prandiais ou de período interalimentar (*bolus* de correção).

A insulinoterapia em esquema intensivo (basal-*bolus*), seja com múltiplas aplicações de insulina ao dia, seja com SICI, constitui a terapêutica fundamental e deve ser aliada à terapia nutricional com contagem de carboidratos, automonitorização e prática regular e planejada de atividade física, a fim de complementar o tratamento, cujo objetivo principal é o bom controle metabólico, postergando-se complicações crônicas advindas de mau controle e evitando-se hipoglicemias, principalmente as mais graves, noturnas e despercebidas. De qualquer modo, o esquema terapêutico deve ser individualizado, além de exigir conhecimentos básicos sobre fator de sensibilidade, razão insulina/carboidrato, contagem de carboidratos, automonitorização e manejo de insulina durante a atividade física e em situações de estresse (dias de doença, infecções etc.).

O tratamento intensivo pode envolver a aplicação de múltiplas doses de insulina, com diferentes tipos de ação, por meio de seringa, caneta ou SICI. O tratamento com múltiplas doses de insulina tornou-se bastante prático após o surgimento das canetas (descartáveis ou permanentes), atualmente dis-

poníveis em vários modelos, que permitem o uso de doses de 0,5 unidade de insulina e apresentam comprimentos diferentes de agulha (4, 5, 6, 8 e 12 mm).

A dose diária total de insulina preconizada em pacientes 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.⁵⁻⁷ A dose diária depende de idade, peso corporal, estágio puberal, duração e fase do diabetes, estado do local de aplicação da insulina (presença de lipodistrofias), ingestão de alimentos e sua distribuição, automonitoramento e HbA1c, rotina diária, prática e intensidade da atividade física, bem como intercorrências (infecções e dias de doença).⁸ Durante a fase de remissão parcial, a dose diária total de insulina administrada é < 0,5 U/kg/dia; 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 puberdade⁸ ou, em situações de estresse (físico ou emocional), 1,2 a 1,5 U/kg/dia. Recomenda-se que a dose de insulina basal diária varie de 40 a 60%, a fim de tentar mimetizar a secreção endógena de insulina, e que o restante da dose diária seja em forma de *bolus* de correção (quantidade de insulina rápida ou análogo ultrarrápido para alcançar a glicemia na meta terapêutica desejada) e de refeição (quantidade de insulina necessária para metabolizar n gramas de carboidratos).

Algumas evidências sugerem que a fase inicial da doença em adultos jovens com DM1 seja progressiva e caracterize-se por declínio mais lento da função da célula β pancreática, em comparação a crianças e adolescentes.⁹ No estudo DCCT, foram obtidos dados interessantes, indicando que a permanência da função residual da célula β associa-se a melhores desfechos a longo prazo, tais como melhor controle glicêmico e menor risco de hipoglicemias e de complicações crônicas.¹⁰ A otimização do tratamento, desde as fases iniciais da doença, reduz significativamente o risco de complicações,¹¹ sugerindo-se o tratamento intensivo em esquema basal-*bolus* desde o início do diagnóstico.¹²

O tratamento intensivo em esquema basal-*bolus* com múltiplas aplicações ao dia pode ser realizado por uma das seguintes opções:

- Insulina protamina neutra Hagedorn (*neutral protamine Hagedorn*, NPH), duas a quatro vezes ao dia: (i) antes do desjejum e ao deitar, (ii) antes do desjejum, no almoço e ao deitar ou (iii) antes do desjejum, no almoço, no jantar e ao deitar;
- Análogo de insulina glargina, uma vez ao dia: (i) antes do desjejum, (ii) no almoço, (iii) no jantar ou (iv) ao deitar;
- Glargina U300: mesmo esquema da glargina, que é U100;
- Insulina detemir, uma ou duas vezes ao dia: antes do desjejum e/ou no jantar e/ou ao deitar;
- Análogo de insulina degludeca: mesma forma de aplicação das insulinas glargina, associada ao uso de insulina de ação rápida (regular), administrada meia hora antes das principais refeições, ou ao uso de insulina de ação ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina), administrada antes (15 minutos) das principais refeições ou logo ao término das refeições.

A administração dos análogos de insulina ultrarrápida após a refeição é ao menos 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 carboidratos na refeição programada. A insulina regular, quando aplicada 5 minutos antes das refeições, é menos eficaz do que quando aplicada 30 a 40 minutos antes, devido ao seu perfil de ação.¹³

Análogos de insulina

Antes do advento dos análogos de insulina de ação ultrarrápida, as hipoglicemias ocorriam em maior número, o que certamente contribuiu para que houvesse certo receio dos pais, e até mesmo dos profissionais de saúde, na implementação do tratamento intensivo. Por meio de técnicas de DNA recombinante, obtiveram-se os análogos de insulina de ação ultrarrápida, com perfil mais fisiológico na melhora do controle glicêmico (B).¹⁴ Atualmente, estão comercialmente disponíveis três análogos de insulina de ação ultrarrápida: lispro, asparte e glulisina.

A insulina lispro apresenta inversão de posição dos aminoácidos lisina (B29) e prolina (B28) da cadeia β da insulina, o que lhe confere absorção mais rápida para a circulação (B).¹¹ Metanálise que avaliou oito estudos randomizados, com 2.576 pacientes diabéticos do tipo 1 adultos, comparando as insulinas regular e 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).¹¹ Na insulina asparte, substituiu-se um aminoácido prolina por ácido aspártico carregado negativamente na posição 28 da cadeia β , 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).¹⁵ 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).¹⁶

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 os análogos de insulina lispro e asparte, observou-se que ambos são igualmente efetivos no controle das excursões glicêmicas pós-prandiais (A).¹⁷ A glulisina é outro análogo de insulina de ação ultrarrápida obtido pela troca de asparaginase por lisina na posição 3 da cadeia β e de lisina por ácido glutâmico na posição 29 da mesma cadeia.^{14,18} Estudos com o análogo de insulina glulisina demonstraram resultados semelhantes na redução dos eventos hipoglicêmicos e na eficácia em comparação com lispro e asparte (A).¹⁹ Análogos de insulina de ação ultrarrápida são indicados a pacientes que apresentam tendência a ter hipoglicemia nos períodos pós-prandiais tardios e noturnos.¹⁸

Um aspecto que deve ser considerado ao utilizar a insulina regular é a demora, em torno de 30 minutos, de seu início de ação, sendo necessário proceder à sua aplicação pelo menos

30 minutos 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.*¹³ demonstraram haver diminuição consistente na HbA1c, de 0,3 a 0,5%, quando se utiliza insulina lispro, comparando-a com insulina regular humana, mesmo quando essa última é apropriadamente injetada 30 minutos antes das refeições (A).¹³ Os autores também foram responsáveis por demonstrar que a insulina NPH, quando utilizada três ou quatro vezes ao dia, possibilita melhor controle metabólico do que quando usada uma ou duas vezes. Por isso, e sobretudo em adolescentes com dificuldade de obter bom controle, sugere-se a aplicação da insulina NPH antes do café da manhã, do almoço, do jantar e de dormir (B). Além disso, caso se utilize insulina ultrarrápida em vez de insulina regular, os níveis de HbA1c alcançados serão mais baixos (A, B).¹⁶

Os análogos de insulina de ação prolongada (glargina, glargina U300, detemir e degludeca) também foram obtidos por meio da técnica de DNA recombinante. 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 desses análogos (B).^{17,20,21} Obtém-se insulina glargina pela substituição de asparagina por glicina na posição 21 da cadeia A, enquanto se adicionam dois resíduos de arginina à posição 30 da cadeia B. O fabricante recomenda que a insulina glargina seja utilizada após os 2 anos de idade, em dose única (antes do café da manhã ou de dormir), em casos de hipoglicemias frequentes, noturnas ou graves, variabilidade glicêmica extrema ou, ainda, escolha do paciente e/ou da família. O horário de administração da insulina glargina não promove diferenças clínicas significativas, podendo ser individualizado (B).²² A ação do análogo de insulina detemir dura aproximadamente 20 horas, com declínio do efeito após 10 a 12 horas. Estudos demonstraram que a administração do análogo detemir, em duas doses ao dia, como parte de uma terapia basal-*bolus*, mantém o controle glicêmico na maioria dos adultos com DM1 (B).²³ Em estudo que comparou o uso do análogo de insulina detemir (em duas doses diárias) com o uso de glargina (em dose única ao dia) em pacientes com DM1, estando ambos os esquemas associados à insulina asparte, observou-se que os dois análogos foram igualmente eficazes no controle glicêmico, com risco global de hipoglicemia comparável, mas com menos eventos de hipoglicemia diurna ou noturna com a insulina detemir (B).²⁴

O análogo de insulina de ação prolongada glargina foi aprovado, em 2014, pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) para uso em crianças com idade superior a 2 anos,²⁵ enquanto o análogo detemir havia sido aprovado, em 2013, para uso em crianças a partir de 2 anos. Existem vários estudos e relatos na literatura sobre o uso de ambos os análogos em crianças menores, inclusive com idade inferior a 6 anos.^{26,27} A comparação da insulina NPH, em esquema de múltiplas doses, com a insulina glargina em pacientes de 5 a 16 anos revelou que aqueles tratados com insulina glargina apresentaram menor glicemia de jejum, com mesma HbA1c.²⁶

Esses análogos têm perfil mais estável, menor variabilidade glicêmica e maior previsibilidade, além de não apresentarem picos de ação e não necessitarem de homogeneização, o que torna possível uma administração mais flexível.^{28,29} A variabilidade glicêmica tem sido reconhecida como um marcador adicional da qualidade do controle glicêmico, quantificada pela amplitude média das excursões glicêmicas (*mean amplitude of glycaemic excursions*, MAGE), pelo desvio-padrão da glicemia média ou pelo índice de excursões glicêmicas em determinado período. A variabilidade glicêmica é avaliada por diversas medições diárias da glicemia capilar e por cálculos das variáveis ou, ainda, por meio de glicosímetro com programa de análise que possibilite os cálculos ou de sistema de monitoramento contínuo de glicose (SMCG).^{28,29}

A titulação da dose de insulina diária é realizada com base na glicemia de jejum e nos resultados das glicemias capilares ao longo do dia, pré e pós-prandiais.^{5,8-10} A dose de insulina NPH ao deitar é reajustada de acordo com a glicemia de jejum inicialmente, já as demais doses, de acordo com as glicemias pré-prandiais, podendo a dose ser ajustada a cada 3 ou 4 dias. Os ajustes de dose dos análogos glargina ou detemir devem ser realizados mediante o resultado da glicemia do desjejum e pelo menos a cada 5 a 7 dias. O ajuste das insulinas de ação rápida ou ultrarrápida é realizado com base no resultado das glicemias 2 horas pós-prandiais, considerando-se o fator de sensibilidade (FS), que representa o quanto uma unidade de insulina reduz a glicemia ($FS = 1.500/\text{dose total de insulina ao dia}$, caso se use insulina regular, ou $= 1.700, 1.800, 2.000$ ou $2.100/\text{dose total de insulina ao dia}$, caso se usem análogos ultrarrápidos), e a contagem de carboidratos, utilizando-se a razão insulina/carboidrato, que é obtida pela fórmula $500/\text{dose total de insulina ao dia}$. O FS 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 a prática clínica e, associado aos análogos de ação ultrarrápida, pode ser uma alternativa terapêutica no tratamento de indivíduos com diabetes.^{30,31} Esse análogo está aprovado para utilização em pacientes com mais de 1 ano de idade. Estudos que avaliaram o uso desse análogo na faixa etária pediátrica verificaram os mesmos efeitos alcançados na população adulta.^{32,33} Mais recentemente, foi lançado no mercado o análogo de insulina glargina U300 9.

Estudos indicam, também, que esse análogo é uma nova alternativa para o tratamento desses pacientes, demonstrando benefícios principalmente naqueles casos que exigem doses maiores de insulina basal, com resultados semelhantes de controle glicêmico e redução de hipoglicemias.^{34,35}

Insulina bifásica

Outra opção de tratamento intensivo consiste no uso de pré-misturas ou insulinas bifásicas, mas com algumas desvantagens em indivíduos com DM1, em especial pela impossibilidade de ajustes mais precisos, aumentando o risco de hipoglicemias.³⁶ O uso de pré-mistura, contudo, pode ser útil para pacientes com restrições visuais ou motoras, que tenham dificuldade na realização correta e segura da mistura de duas in-

sulinas de ações diferentes, para indivíduos que se oponham a um esquema de insulinição mais intensivo e para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) que tenham necessidade de insulinição plena.⁴

No mercado brasileiro, existem formulações de pré-mistura com insulinas humanas (NPH e regular, na formulação 70/30) e com análogos de insulina (lispro protamina + lispro, nas formulações 75/25 e 50/50, e asparte protamina + asparte, na formulação 70/30).³⁷

Sistema de infusão contínua de insulina

O SICI parece ser o padrão-ouro no tratamento intensivo do DM1, mas necessita de acompanhamento por equipe capacitada (A).^{5,38} As bombas atualmente disponíveis no Brasil têm funcionamento, tamanhos e pesos muito semelhantes, diferindo na aparência externa e no modo de utilização dos botões. Alguns modelos são à prova de água e dispõem de controle remoto inteligente, já outros podem ser integrados ao SMCG, inclusive com desligamento automático em caso de hipoglicemia, possibilitando ajustes mais precisos na terapêutica.³⁹⁻⁴³ A bomba infunde microdoses de insulina de um reservatório em um cateter inserido por meio de uma pequena agulha no subcutâneo.⁴⁴ É possível utilizar insulina regular ou análogos de ação ultrarrápida de insulina (lispro, asparte e glulisina) para infusão pelo sistema, sem a necessidade de diluição (B).⁴⁴

Mais recentemente, tem-se demonstrado que o tratamento com SICI apresenta vantagens quando da utilização de análogos ultrarrápidos, em virtude de 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).^{44,45}

Durante a terapia com infusão subcutânea contínua de insulina, os resultados no controle glicêmico são melhores que os obtidos com múltiplas injeções diárias de insulina (A).⁴⁵ Em metanálise publicada recentemente, que avaliou a presença de hipoglicemia – em 15 estudos randomizados e elegíveis de moderada qualidade – em pacientes com DM1 e 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] de 95%: 0,3 *versus* –0,1) e sem significância estatística entre hipoglicemias graves (0,48%; IC de 95%: 0,23 *versus* 1) ou noturnas (0,82%; IC de 95%: 0,33 *versus* 2,03). Adolescentes e adultos com DM1 incluídos nos ensaios *cross-over* (SICI e múltiplas doses) tiveram menos episódios de hipoglicemias, mas sem significância estatística, enquanto crianças incluídas nos estudos paralelos tiveram estatisticamente mais episódios de hipoglicemias (0,68%; IC de 95%: 0,16 *versus* 1,2; $p = 0,03$) quando em tratamento com múltiplas doses.⁴⁶ Além disso, dados recentes da biblioteca Cochrane, comparando o tratamento intensivo com múltiplas doses ao 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 de 95%: –0,1 a –0,4), nos episódios de hipoglicemia e nas mensurações de qualidade de vida, mas sem redução evidente das hipoglicemias leves ou moderadas.⁴⁷ 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, 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 automonitoramento e com as influências da contagem de carboidratos e da prática de atividade física.⁴⁸

Tratamento intensivo, seja com múltiplas doses, seja com SICI, também requer monitoramento intensivo. É necessário realizar pelo menos cinco testes de verificação da glicemia capilar ao dia (A).⁴⁹ 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 se possa realmente implementar o tratamento.

Hipoglicemia

O que limita o alcance do controle glicêmico ideal em DM1, excluídos fatores como falta de adesão ao tratamento e fraco suporte familiar, permanece sendo a hipoglicemia. A Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) tem adotado como conceito de hipoglicemia a glicemia plasmática < 70 mg/dL, independentemente da faixa etária,⁵⁰ visto que níveis glicêmicos entre 60 e 70 mg/dL podem associar-se fortemente a episódios mais graves, pois esses níveis se correlacionam com alterações dos hormônios contrarreguladores, essenciais na reversão espontânea da hipoglicemia.⁵¹ Diversos estudos têm demonstrado que a hipoglicemia noturna assintomática é achado comum em pacientes com DM1, com duração de várias horas (B).^{4,52} No DCCT, em que se utilizaram insulina regular e de ação lenta, os pacientes em tratamento intensivo apresentaram hipoglicemia grave três vezes mais frequente que a 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 risco relativo de 3,28. No grupo dos adolescentes, mesmo com níveis maiores de HbA1c, o risco de hipoglicemia grave foi substancialmente maior que no grupo dos adultos (86 *versus* 56 eventos/100 pacientes/ano).

O tratamento intensivo do diabetes, a princípio, resultou em aumento dramático das taxas de hipoglicemia, sobretudo em adolescentes.⁵³ A experiência ao longo dos anos, todavia, 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 e reavaliada em 2013, inserindo-se o termo “análogos de insulina”, é possível observar vários estudos comparando o tratamento intensivo com insulina (NPH e regular) ou com análogos

(de ação ultrarrápida e prolongada) e a ocorrência de episódios de hipoglicemia.⁵⁴ Embora houvesse heterogeneidade (número de participantes, tempo de acompanhamento e critérios de definição de hipoglicemia < 60 mg/dL ou < 70 mg/dL; $p < 0,001$) entre os estudos, a diferença média de eventos hipoglicêmicos totais foi de -0,2 episódio/paciente/mês (IC de 95%: -1,1 a 0,7) quando do uso de análogos em comparação com o uso de insulina regular em indivíduos com DM1. Tanto os análogos de insulina de ação prolongada e ultrarrápida quanto o SICI parecem reduzir o risco de hipoglicemia noturna.^{55,56}

Em estudo que avaliou episódios hipoglicêmicos (menos de 60 mg/dL por mais de 15 minutos), com o uso do SMCG, constatou-se frequência de hipoglicemia de 10,1%, com maior prevalência à noite (18,8 *versus* 4,4%) e duração prolongada dos episódios noturnos (média de 3,3 horas) na maioria dos casos assintomáticos (91%) (B).⁵⁷ Um dos receios na implementação do tratamento intensivo é que os episódios de hipoglicemia possam ter repercussão nas funções cognitivas do paciente. Em estudo prospectivo com 7 anos de duração, crianças que haviam manifestado diabetes *mellitus* (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).⁵⁶ 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 período de acompanhamento de 18 meses, 41% apresentaram episódios de hipoglicemia grave, mas não foram encontradas diferenças quanto aos efeitos cognitivos.⁵⁸

O sistema de monitoramento contínuo em tempo real (*real-time continuous glucose monitoring*, 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 e ensaios clínicos controlados para avaliar o impacto desses dispositivos no tratamento do DM1, e algumas observações importantes emergiram.⁵⁹⁻⁶¹ O uso frequente do sistema de 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 $\leq 7\%$ 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 ao sistema de monitoramento contínuo convencional, ou seja, sem o acompanhamento em tempo real. Até hoje, nenhum estudo comparou a eficácia da mudança direta do tratamento com múltiplas doses, feito com o medidor-padrão de monitoramento da glicemia, para o tratamento com SICI e monitoramento em tempo real. Em 2010, estudo clínico randomizado que avaliou a 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).^{62,63}

Conclusão

Os efeitos benéficos e protetores do tratamento intensivo foram nítidos nos estudos DCCT e EDIC, apesar do aumento dos valores de HbA1c ao longo dos anos de seguimento. No entanto, ainda existe uma lacuna entre a evidência clínica e a prática diária, visto que, na maioria dos casos, a meta terapêutica é difícil de ser alcançada e mantida durante os anos de evolução da doença, pelas inúmeras barreiras que o diabetes impõe, como a ocorrência e o medo de eventos hipoglicêmicos, a complexidade e o dia a dia do tratamento e, particularmente, a necessidade de monitoramento e de ajustes frequentes das doses de insulina. É importante, de qualquer modo, dar suporte aos pacientes com DM1, orientando-os a realizar o tratamento de forma adequada para reduzir o risco de complicações, agudas e crônicas, e para propiciar a melhora da qualidade de vida, com estímulos a participações constantes em programas de educação.

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.	A
A hipoglicemia grave é mais frequente com o tratamento intensivo.	A
A hipoglicemia assintomática é uma das limitações do controle glicêmico ideal.	B
A hipoglicemia grave pode afetar a capacidade cognitiva de crianças.	B
O uso de análogos de ação ultrarrápida é superior no controle metabólico e na diminuição dos episódios hipoglicêmicos.	A
O uso de análogos de ação prolongada apresenta menor variabilidade glicêmica em comparação com a insulina NPH.	B
O SICI é uma opção terapêutica efetiva para a obtenção de controle glicêmico adequado.	A
O tratamento intensivo também pode ser feito com pré-misturas ou insulinas bifásicas, mas o seu uso em indivíduos com DM1 apresenta algumas desvantagens.	B

DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; HbA1c: hemoglobina glicada; NPH: protamina neutra Hagedorn; SICI: sistema de infusão contínua de insulina.

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

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O et al. 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.
- 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(1):99-111.
- Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child.* 1999;81(2):138-42.
- Porter PA, Byrne G, Stick S, Jones TW. Nocturnal hypoglycaemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child.* 1996;75(2):120-3.
- Bolli GB. Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2006;12(Suppl 1):105-9.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015: summary of revisions. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl):S4.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
- Bangstad HJ, Danne T, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(Suppl 12):82-99.
- Bruno G, Cerutti F, Merletti F, Cavallo-Perin P, Gandolfo E, Rivetti M 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;28(2):312-7.
- 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. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med.* 1998;128(7):517-23.
- Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21(10):1726-31.
- Adhikari S, Adams-Huet B, Wang YC, Marks JF, White PC. Institution of basal-bolus therapy at diagnosis for children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2009;123(4):e673-8.
- Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999;42(10):1151-67.
- Eyzaguirre F, Codner E. Insulin analogues: searching for a physiological replacement. *Rev Med Chil.* 2006;134(2):239-50.
- 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.
- Haycox A. Insulin aspart: an evidence-based medicine review. *Clin Drug Investig.* 2004;24(12):695-717.
- Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittnig W et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1107-12.
- Pimazoni-Netto A, Tambascia MA, Dib S, Tschiedel B, Leite S, Araújo L. Posicionamento oficial SBD no 2: indicações de análogos de insulina de ação rápida e prolongada e de insulina inatável no diabetes tipo 1 e tipo 2. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2006.
- Becker RH. Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9(1):109-21.
- Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):209-17.
- Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C 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(6):1614-20.
- Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L; HOE901/4007 Study Group. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1738-44.
- De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E 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;7(1):73-82.
- Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med.* 2007;24(6):635-42.
- 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;11(4):372-8.
- Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K; Pediatric Study Group of Insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(4):369-76.
- Rollin G, Punaes M, Geremia C, Ce GV, Tschiedel B. Use of insulin glargine in type 1 diabetes children with less than eight years old. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(6):721-5.
- Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R 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;19(8):571-9.
- White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV; 4030 Study Group. 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;32(3):387-93.
- Davies MJ, Gross JL, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall MA 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;16(10):922-30.
- Vora J, Cariou B, Evans M, Gross JL, Harris S, Landstedt-Hallin L et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109(1):19-31.
- Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A 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;16(3):164-76.

33. Biester T, Blaesig S, Remus K, Aschemeier B, Kordonouri O, Granhall C et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(1):27-33.
34. Lau IT, Lee KF, So WY, Tan K, Yeung VTF. Insulin glargine 300 U/mL for basal insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:273-84.
35. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2217-25.
36. Kinsley BT, McKenna TJ. Premixed insulin preparations and glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Ir Med J*. 1999;92(5):369-71.
37. Heise T, Nosek L, Roepstorff C, Chenji S, Klein O, Haahr H. 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;5(1):255-65.
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;25(3):593-8.
39. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2012;310(12):1240-7.
40. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, Askari S, Yang Q, Kaufman FR. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic Paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(5):1137-41.
41. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311-20.
42. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1616-24.
43. Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters 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;38(4):716-22.
44. Liberatore JR, Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;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;27(11):2590-6.
46. Fatourechí MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. 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;94(3):729-40.
47. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD005103.
48. Roche Diagnóstica. Manual Roche Accu-Chek*: treinamento no sistema de infusão contínua de insulina (SIC). [S.l.: s.n.]; [20--?]. p. 1-28.
49. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S11-66.
50. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1245-9.
51. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2272-9.
52. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract*. 2003;9(6):530-43.
53. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *J Pediatr*. 1994;125(2):177-88.
54. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M 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, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;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;134(4):503-6.
57. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care*. 2003;26(3):662-7.
58. Wysocki T, Harris MA, Maura N, Fox L, Taylor A, Jackson SC et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1100-5.
59. Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypoand hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(2):105-13.
60. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1464-76.
61. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastroianni J et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(5):377-83.
62. Davis SN, Horton ES, Battelino T, Rubin RR, Schulman KA, Tamborlane WV. 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;12(4):249-55.
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;21(1):41-5.

Práticas seguras para preparo e aplicação de insulina

Introdução

A descoberta da insulina, em 1921, foi um marco na história do diabetes. Em 1922, ela foi prescrita a um jovem com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), Leonard Thompson, de 14 anos de idade, em estado clínico crítico, tendo sido o primeiro a beneficiar-se com o seu uso. Desde então, verificam-se avanços na produção de insulina e na maneira como ela é utilizada na prática clínica.

Diabetes *mellitus* (DM) é uma das doenças metabólicas mais comuns em crianças do mundo todo, e tem crescido a incidência de DM1. Aproximadamente 3/4 de todos os casos recém-diagnosticados de DM1 incluem indivíduos com menos de 18 anos de idade.¹ É um grande desafio gerenciar o tratamento insulínico de crianças e adolescentes, o qual tem características únicas e específicas dessa faixa etária.

O tratamento com insulina traz inúmeros benefícios, mas exige muitos cuidados. Segundo o Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (Institute for Safe Medication Practices, ISMP),^{2,3} a insulina é um medicamento avaliado e classificado como potencialmente perigoso. Medicamentos dessa categoria são os que apresentam risco aumentado de danos significativos em decorrência de falhas de utilização.^{2,3}

Este capítulo aborda o manejo da terapia insulínica com base em práticas seguras de preparo e aplicação e em recomendações apresentadas no estudo *New Insulin Delivery Recommendations*,⁴ publicado em maio de 2016, assim como em outras importantes publicações sobre o tema. O objetivo é fornecer ferramentas que contribuam para a prática de terapia com insulina, principalmente em crianças e adolescentes.

Educação em diabetes para evitar erros na terapia insulínica

O tratamento insulínico pode ser realizado com diferentes tipos de insulina, além de dispositivos com distintas características e indicações de uso. O profissional de saúde deve manter-se atualizado e ser capacitado (dispondo dos recursos necessários) a educar e a treinar o usuário de insulina, os seus responsáveis e os cuidadores para a condução de um tratamento seguro.

No processo educativo, o profissional deve evitar termos desatualizados, incorretos e de dupla interpretação, não co-

meter erros técnicos ao demonstrar o preparo e a aplicação de insulina. Alguns erros muito comuns são:

- Dizer “tomar” insulina: o correto é “aplicar” ou “injetar”, nunca “tomar” insulina, pois isso poderia levar indivíduos pouco esclarecidos a beber a insulina;

- Demonstrar a aplicação em prega subcutânea no antebraço, local não recomendado para sua administração;

- Ao mostrar como aplicar a insulina, pressionar o êmbolo da seringa ou o botão injetor da caneta antes de introduzir a agulha no tecido subcutâneo: com isso, haverá perda de insulina, sendo a dose aplicada menor,^{4,5} e o risco de consequências graves é alto, principalmente em crianças e adolescentes;

- Demonstrar a aplicação de insulina sobre a roupa: os pacientes não devem injetar a insulina através da roupa, porque não é possível inspecionar o local previamente, fazer a prega subcutânea nem determinar o ângulo corretamente, entre outros fatores.^{4,5}

Após explicar e/ou demonstrar as técnicas de preparo e aplicação de insulina, o profissional deve solicitar ao paciente, ao familiar ou ao cuidador a repetição do que foi apresentado, para avaliar o aprendizado. Na terapia com insulina, é necessário rever e avaliar alguns procedimentos a cada consulta. No ambiente médico hospitalar, é importante, adicionalmente, instituir protocolos, realizar prescrição em sistema informatizado, conduzir educação continuada dos profissionais e, no caso da enfermagem, incluir, também, dupla checagem no preparo da insulina.^{1,6,7}

Segundo boletim de 2015 (p. 1) do ISMP (Brasil):⁶

As abreviaturas são utilizadas nas prescrições para indicar o nome do medicamento, a dose, a via ou a frequência de administração. De uso comum, elas simplificam a redação, mas podem gerar dúvidas e interpretações equivocadas, podendo comprometer a comunicação entre os profissionais que prestam assistência ao paciente e causar graves erros de medicação. A escrita pouco legível e a existência de abreviaturas semelhantes com diferentes significados, ou de significados distintos para uma única abreviatura aumentam a possibilidade de ocorrência de erro.⁶

O Quadro 1 apresenta exemplos de erros na prescrição, no preparo e na administração de insulina, riscos associados e práticas seguras, conforme boletim do ISMP de 2012,⁷ que apresenta a insulina como uma das medicações mais envolvidas em erros nas diversas etapas de utilização.⁷

Quadro 1. Exemplos de erros na prescrição e na administração de insulina, incluindo riscos associados e práticas seguras.

Erros	Riscos associados	Práticas seguras
<p>Uso de abreviaturas e de símbolos na prescrição de insulina</p> <p>Prescrição de 5 U de insulina lispro foi erroneamente interpretada como “50 unidades”. O paciente apresentou parada cardiorrespiratória.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Confusão na interpretação da abreviatura U (unidades), lida como número 0. 	<ul style="list-style-type: none"> – Prescrever de maneira clara e legível; – Não utilizar as abreviaturas U ou UI nas prescrições; escrever “unidades”.
<p>Uso de abreviaturas e de símbolos na prescrição de insulina</p> <p>Médico prescreveu insulina SC NPH 15 U pela manhã + 6 U à noite. A prescrição foi interpretada como “insulina SC NPH 15 U pela manhã e 46 U à noite”. O paciente apresentou hipoglicemia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Confusão na interpretação do símbolo +, lido como número 4. 	<ul style="list-style-type: none"> – Não utilizar o símbolo + nas prescrições; optar pelas palavras “mais” ou “e”; – Não utilizar o número 0 após a vírgula (por exemplo: 4,0 unidades); – Adotar prescrição digitada, de preferência em sistema informatizado.
<p>Uso de seringa graduada em mL</p> <p>Foi realizada prescrição de 6,8 unidades de insulina regular. O enfermeiro aspirou 0,68 mL de insulina regular em uma seringa de 1 mL. O paciente apresentou hipoglicemia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Utilização de seringas não destinadas ao preparo de insulina, com graduação em mL; – Confusão na interpretação de dose fracionada; – Conhecimento insuficiente sobre a concentração de insulina. 	<ul style="list-style-type: none"> – Capacitar a equipe de enfermagem; – Diferenciar e sinalizar os locais de armazenamento das seringas graduadas em mL e das seringas de insulina; – Evitar a prescrição de doses fracionadas em enfermaria; – Na enfermagem, realizar dupla checagem; – Dispensar a dose já preparada pela farmácia sempre que possível.
<p>Suspensões de insulina não homogeneizadas</p> <p>Técnico de enfermagem administrou 4 unidades de insulina NPH, conforme prescrito. O paciente apresentou hipoglicemia. O profissional relatou que não agitou o frasco-ampola previamente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Concentração alterada da insulina NPH por falta de homogeneização; – Desconhecimento da importância da homogeneização das suspensões de insulina. 	<ul style="list-style-type: none"> – Orientar a equipe de enfermagem sobre a importância da homogeneização de suspensões de insulina, capacitando-a nessa técnica; – Instituir protocolos técnicos e rotina de dupla checagem para medicamentos de risco.
<p>Intervalo inadequado entre a administração de insulina e a refeição</p> <p>Paciente foi orientado a tomar insulina lispro pela manhã. Começou a apresentar episódios graves de hipoglicemia. Os profissionais não sabiam que ele costumava tomar café da manhã na empresa em que trabalhava e aplicar insulina antes de sair de casa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Administração de análogo de insulina de ação rápida em horário não condizente com o horário de refeição do paciente; – Desconhecimento do tempo de ação das insulinas. 	<ul style="list-style-type: none"> – Dizer “aplicar” ou “injetar” insulina; – Orientar o paciente sobre o tempo de ação das insulinas prescritas e sobre o horário adequado de aplicação; – Conhecer e considerar os horários usuais de refeição do paciente, entre outras rotinas.
<p>Administração de insulina em volume errado</p> <p>Médico prescreveu insulina NPH 4 unidades pela manhã e 2 unidades à noite. Ao administrar uma das doses, o paciente observou que havia um espaço residual próximo à conexão com a agulha e resolveu aplicar mais algumas unidades para compensar a “perda” da insulina, que havia ficado retida na seringa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Administração de volume superior ao prescrito por falta de conhecimento sobre o dispositivo utilizado. 	<ul style="list-style-type: none"> – Conscientizar profissionais e pacientes das características dos dispositivos existentes, assim como da técnica para preparo e aplicação de insulina.
<p>Programação incorreta da bomba de infusão de medicação</p> <p>Na UTI, médico prescreveu infusão de 2 mL/hora de uma solução preparada: diluição de 50 unidades de insulina em 100 mL de soro fisiológico. No mesmo horário, o enfermeiro deveria programar a infusão de um antimicrobiano a 30 mL/hora. Durante o preparo da bomba, o enfermeiro confundiu-se e acabou programando a infusão de insulina a 30 mL/hora. O paciente desenvolveu hipoglicemia grave.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Administração de dose inadequada de insulina por programação incorreta da bomba de infusão; – Falta de atenção no preparo de medicamento de risco elevado. 	<ul style="list-style-type: none"> – Realizar dupla checagem em medicamentos de risco; – Manter a via de infusão da insulina separada das demais; – Instituir protocolos para padronizar o uso da bomba de infusão de medicamentos; – Utilizar bombas de infusão “inteligentes”, com limites de dose durante a administração de infusões de insulina, sempre que possível; – Promover educação continuada.

SC: subcutânea; NPH: protamina neutra Hagedorn; UTI: unidade de terapia intensiva.

Fonte: adaptado de Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos; 2012.⁷

Autoaplicação de insulina por crianças e adolescentes

Quando instituir a autoaplicação de insulina a crianças e adolescentes? Isso depende de alguns aspectos. É importante que a criança seja envolvida no processo e que o adolescente tenha a oportunidade de aprender e de iniciar o autocuidado o mais brevemente possível, mas seguindo alguns critérios.^{1,5}

Follansbee⁸ recomenda levar em conta o conhecimento da criança sobre diabetes, o grau de desenvolvimento cognitivo, o desempenho no controle de atitudes relacionadas ao diabetes e o ambiente familiar, para que se possa definir como e quando transferir para a criança a responsabilidade do autocuidado (monitorização e autoaplicação de insulina).⁸ Segundo a autora, a transferência de responsabilidade dos pais para o filho deve ocorrer quando o jovem tiver em torno de 12 anos de idade, mas os pais devem permanecer envolvidos na supervisão dos cuidados diários e no controle metabólico. Conclui, assim, que a instituição do autocuidado em menores deve abranger diversos fatores, sendo a idade meramente um guia.⁸

Na adolescência, o tratamento com insulina é um grande desafio para profissionais, pacientes e familiares por ser um período de transição complexo. Para aqueles com diabetes, esse período é mais complicado em razão das exigências diárias do tratamento; alterações fisiológicas ampliam as necessidades de insulina. Além disso, fatores psicossociais, comuns na adolescência, dificultam a adesão ao gerenciamento do diabetes, o que, muitas vezes, leva a conflitos familiares.¹

Os adolescentes devem ser encorajados a expressar seus sentimentos sobre a terapia com insulina, bem como frustração, raiva e dificuldades em relação ao tratamento do diabetes.^{1,4,5} Nessa fase, a equipe de profissionais de saúde deve apoiar o adolescente e intensificar o seu acompanhamento, com o objetivo de evitar o descontrole glicêmico, orientando-o quanto aos riscos de negligência no tratamento com insulina e promovendo a manutenção da adesão ao tratamento. Do mesmo modo, a equipe deve apoiar os pais, incentivando-os a supervisionar o tratamento com insulina do adolescente.¹

Além de incentivar pais e familiares, simular a autoaplicação de insulina (com caneta, seringa ou ambos) é estratégia muito eficaz para diminuir a ansiedade, o medo e a sensação de pesar pela criança. Quando possível, pode-se pedir à criança que faça uma aplicação representativa nos pais. Por meio dessas vivências, a família conseguirá gerenciar melhor o tratamento insulínico da criança.

O profissional de saúde deve alertar pais, familiares e cuidadores da importância de manter o tratamento em viagens e férias. Ser negligente nesses períodos pode atrapalhar o lazer. Em viagens e passeios, sempre se deve levar todo o arsenal terapêutico utilizado na monitorização da glicose e no tratamento com insulina, sendo necessário calcular quantidades de uso de acordo com o tempo em viagem e, preferencialmente, levar o dobro do que se usaria em casa no mesmo período, tendo em vista que talvez não haja insulina nem dispositivo para sua aplicação na região. Ainda, pode-se quebrar acidentalmente o frasco de insulina, o que exigiria a obtenção de receita com exigências locais; ademais, caso se decida passar

mais tempo em viagem, será necessário ter quantidade adicional de insulina e demais produtos.⁹ Por fim, vale lembrar que a insulina sempre deve ser levada na bagagem de mão.⁹ Dados sobre conservação e validade encontram-se na Tabela 1.

Via de aplicação e velocidade de absorção da insulina

A via usual para aplicação de insulina é a subcutânea (SC). A extensa rede de capilares possibilita a absorção gradativa da insulina e garante o perfil farmacocinético descrito pelo fabricante. A via intramuscular (IM), às vezes, é usada em pronto-socorro, para atender urgência de hiperglicemia, e o serviço não tem disponível análogo de insulina de ação rápida. A via endovenosa (EV) é considerada em unidade de terapia intensiva (UTI), na qual o paciente permanece devidamente monitorado, com acompanhamento médico e de enfermagem. A insulina de ação rápida é a única alternativa para aplicações por via IM e por via endovenosa (EV).¹⁰

A velocidade de absorção das insulinas humanas é discretamente maior quando elas são injetadas no abdome e, seguidamente, em braços, coxas e nádegas. Quanto aos análogos de insulina humana, a absorção é semelhante em todas as regiões de aplicação recomendadas.^{1,4,5} Por sua vez, quando aplicada erroneamente, por via intradérmica (ID), ela tem absorção mais lenta, com risco de perda de insulina no local da aplicação, o que diminui a dose injetada e leva a consequente hiperglicemia. Quando a aplicação de insulina é por via IM, a absorção é acelerada, com risco de hipoglicemia;^{1,4,5} isso pode ser grave, principalmente em crianças, dependendo do tipo de insulina aplicado.

Outros aspectos, como exercício físico, temperatura ambiente elevada, febre, banho quente, compressa quente e massagem, aumentam a velocidade de absorção da insulina e podem causar hipoglicemia.^{1,4,5,10,12} Massagear o local de aplicação antes ou depois de injetar a insulina pode acelerar a sua absorção.^{5,10} Os pais devem ser instruídos, portanto, a não realizar massagem local após a aplicação de insulina, procedimento comum em crianças pequenas como demonstração de carinho. De outro modo, compressa fria, banho frio e desidratação diminuem a velocidade de absorção e podem causar hiperglicemia.^{5,10} Finalmente, ressalta-se que a absorção irregular de insulina está associada a injeções em regiões com lipo-hipertrofia.^{1,4,5,10-13}

Homogeneização das suspensões de insulina

As suspensões de insulina (protamina neutra Hagedorn [*neutral protamine* Hagedorn, NPH] e pré-misturas) devem ser homogeneizadas corretamente antes do uso, para que os cristais de insulina entrem em suspensão.^{4,5,10-12} A homogeneização inadequada pode alterar a concentração de insulina, levando a respostas clínicas imprevisíveis.^{1,4,5}

Para homogeneizar corretamente as suspensões de insulina, recomendam-se 20 movimentos (rolamentos entre as palmas das mãos, circulares ou em pêndulo) suaves. Se a agitação for vigorosa, aparecerão bolhas de ar no frasco, na seringa

ou na caneta; caso não sejam removidas, acarretarão erro de dose, e dificultam o preparo da insulina.^{4,5,10-12}

Conservação e validade das insulinas

As insulinas apresentam boa estabilidade e têm ação preservada, desde que devidamente conservadas, segundo as recomendações do fabricante. Existem diferenças de conservação e de validade entre a insulina em uso e a lacrada, para que a potência e a estabilidade sejam mantidas (Tabela 1).¹⁰ Deve-se anotar a data inicial de uso da insulina, a fim de acompanhar a validade, bem como verificar o aspecto da insulina antes de sua utilização.^{5,10}

Em geladeira doméstica, a insulina deve ser conservada entre 2 e 8°C; para isso, precisa ser armazenada nas prateleiras do meio, nas da parte inferior ou na gaveta de verduras, longe

das paredes, em sua embalagem original e acondicionada em recipiente plástico ou de metal com tampa. Não deve ser congelada; se isso acontecer, precisa ser descartada.¹⁰ Quando sob refrigeração, a insulina em uso deve ser retirada da geladeira entre 15 e 30 minutos antes da aplicação, para evitar dor e irritação no local em que será injetada.^{4,5,10-12}

Os fabricantes não recomendam guardar a caneta recarregável em geladeira, pois isso poderia causar danos ao mecanismo interno e interferência no registro da dose correta.^{4,5,10}

Quanto ao transporte da insulina, é importante seguir as recomendações do fabricante, a fim de manter a sua integridade. O transporte doméstico pode ser feito em embalagem comum. Se for utilizada embalagem térmica ou isopor, devem-se tomar precauções para que a insulina não entre em contato direto com gelo ou similar, quando usado.¹⁰ Em deslocamentos, independentemente da forma e do tempo, a insulina sempre deve ser transportada em bagagem de mão.^{9,10}

Tabela 1. Conservação da insulina.*

Apresentação da insulina	Temperatura	Validade
Insulina lacrada	Sob refrigeração, entre 2 e 8°C	2 a 3 anos a partir da data de fabricação
Insulina em uso – Frasco – Caneta descartável em uso	Sob refrigeração, entre 2 e 8°C Temperatura ambiente até 30°C	4 a 8 semanas após a data de abertura e o início de uso
Insulina em uso – Caneta recarregável contendo refil	Temperatura ambiente até 30°C	4 a 8 semanas após a data de abertura e o início de uso

* Ver a orientação dos fabricantes.

Fonte: adaptada de Grossi e Pascali; 2009.¹⁰

Dispositivos para aplicação de insulina

Seringas

A insulina é medida em unidade internacional (UI). No Brasil, dispõe-se de preparações de insulina na concentração U100; isso significa que 1 mL de solução tem 100 unidades de insulina. A seringa possui escala graduada em unidades adequadas à concentração de insulina U100, por isso também é identificada como seringa U100.¹⁰

Não se deve usar seringa graduada em mL, pelo alto risco de erros no registro da dose, uma vez que a insulina é prescrita em UI.

Existem seringas com agulha fixa e com agulha removível. A primeira é a recomendada para o preparo seguro da insulina. Seringas com agulha fixa têm diferentes apresentações: com capacidade para 100 unidades, sendo a escala graduada de 2 em 2 unidades, a qual registra apenas doses pares; com capacidade para 50 unidades, sendo a escala graduada de 1 em 1 unidade, a qual registra doses pares e ímpares; e com capacidade para 30 unidades, sendo a escala graduada de 1 em 1 unidade e de 1/2 em 1/2 unidade, a qual registra doses pares, ímpares e fracionadas.^{10,13}

Seringas com agulha fixa não têm espaço residual. É possível, ainda, associar dois tipos de insulina na mesma seringa, algo comum na prática clínica.^{4,5,10} As agulhas são finas, com 6, 8 ou 12,7 mm de comprimento.

O tipo de insulina e a dose prescrita devem atender às necessidades de cada paciente. Assim, é comum a prescrição de doses pequenas e ímpares, de insulina rápida ou de análogo de insulina rápida, para crianças e adolescentes. Nesses casos, as opções são seringas de 50 e 30 unidades, que registram, com precisão, doses ímpares.

A seringa com agulha removível tem capacidade para 100 unidades de insulina, sendo graduada, geralmente, de 2 em 2 unidades; logo, é impossível registrar doses ímpares de insulina. A agulha desse tipo de seringa é longa, com 13 mm de comprimento e maior calibre.¹⁰ A seringa possui espaço residual – conhecido como espaço morto (bico da seringa) – que pode reter até 10 unidades de insulina por aplicação (média de 5 unidades), as quais são descartadas com a seringa, gerando desperdício do produto. Em razão do espaço residual, não pode ser utilizada para associar dois tipos de insulina, pois ocorreria grave erro de dosagem. Nesse caso, é necessário preparar a insulina em duas seringas e realizar duas aplicações.¹⁰ Não existe, portanto, justificativa médica para o uso de seringas com agulha removível na autoaplicação de insulina.^{4,5}

As seringas, em geral, são de uso individual e único, devendo ser descartadas após o primeiro uso.^{4,5,10-13}

Canetas

Existem canetas recarregáveis e descartáveis. O refil da caneta recarregável tem 3 mL de insulina U100. A caneta descartável também é preenchida com 3 mL de insulina U100; mais recentemente, têm-se canetas com 1,5 mL de insulina U300. A caneta recarregável e o refil de insulina devem ser do mesmo fabricante, para garantir encaixe perfeito, bem como registro e injeção da dose corretos.^{4,5,10-12}

Nas canetas, podem-se registrar doses pares e ímpares, sendo possível, ainda, registrar doses de 1/2 em 1/2 unidade de insulina. Elas têm cores e/ou identificações diferenciadas, para evitar a troca do tipo de insulina no momento da aplicação. Além disso, seu uso é individual, não devendo ser compartilhada, pelo risco de contaminação da insulina.^{4,5,10-12}

Entre as vantagens da caneta, em relação à seringa, estão a praticidade de manuseio e de transporte e a disponibilidade de agulhas mais curtas, com 4, 5 ou 6 mm de comprimento. Essas vantagens proporcionam maior aceitação social e boa adesão ao tratamento, colaborando para o melhor controle glicêmico.

Agulhas

O uso de agulha mais curta e a técnica correta de aplicação são aspectos fundamentais para a injeção segura de insulina no tecido subcutâneo, sem perdas e com desconforto mínimo.^{4,5}

As recomendações atuais sobre o uso de agulhas mais curtas estão embasadas em alguns trabalhos. Estudo de Lo Presti *et al.*,¹⁴ realizado com crianças e adolescentes entre 2 e 17 anos, demonstrou que a espessura da pele variou de 1,58 mm, no braço da criança mais nova, a 2,29 mm, nas nádegas dos adolescentes. Concluiu-se que crianças e adolescentes devem receber aplicação com agulhas curtas (4, 5 ou 6 mm de comprimento). Em crianças com menos de 6 anos, prega subcutânea deve ser sempre realizada.¹⁴ Por sua vez, estudo de Gibney *et al.*¹⁵ mostrou que a espessura da epiderme e da derme de adultos raramente ultrapassa 3 mm, entre os diferentes locais de aplicação, independentemente de idade, etnia, índice de massa corporal e sexo, ao contrário do tecido subcutâneo, cuja espessura pode variar amplamente no mesmo indivíduo nos diferentes locais indicados para aplicação de insulina. Os autores concluíram que é apropriado o uso de agulhas curtas, com 4, 5, 6 ou 8 mm de comprimento, em todos os adultos.¹⁵ Já o trabalho de Hirsch *et al.*,¹⁶ no qual os pacientes receberam injeção de insulina com agulhas de 4, 5 e 8 mm de comprimento, a agulha de 4 mm demonstrou ser segura e bem tolerada, sem maiores vazamentos de insulina na pele.¹⁶

Considerando os resultados desses estudos e a técnica de aplicação, a Tabela 2 lista as recomendações sobre o uso apropriado de agulhas para aplicação de insulina por via SC.

Tabela 2. Recomendações sobre o uso apropriado de agulhas para aplicação de insulina por via SC.

Agulha (comprimento em mm)	Indicação	Prega subcutânea	Ângulo de inserção da agulha	Observações importantes
4 mm	Todos os indivíduos	Dispensável, exceto para crianças com menos de 6 anos	90°	Realizar prega subcutânea em indivíduos com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação
5 mm	Todos os indivíduos	Dispensável, exceto para crianças com menos de 6 anos	90°	Realizar prega subcutânea em indivíduos com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação
6 mm	Todos os indivíduos	Indispensável	90° para adultos e 45° para crianças e adolescentes	Estabelecer ângulo de 45° em adultos com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação, para evitar aplicação IM
8 mm	Não indicada para crianças e adolescentes. Risco de aplicação IM.	Indispensável	90° para adultos e 45° para crianças e adolescentes	Estabelecer ângulo de 45° em adultos com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação, para evitar aplicação IM
12 a 13 mm	Risco de aplicação IM em todos os indivíduos	Indispensável	45°	Alto risco de aplicação IM em todos os indivíduos

IM: intramuscular.

Aspectos importantes para a segurança do preparo e da aplicação de insulina

Locais de aplicação recomendados

Os locais recomendados para aplicação de insulina são aqueles afastados de articulações, ossos, grandes vasos san-

guíneos e nervos, devendo ser de fácil acesso para possibilitar a autoaplicação. São eles:^{4,5,10,11,13}

- Braços: face posterior, três a quatro dedos abaixo da axila e acima do cotovelo (considerar os dedos do indivíduo que receberá a injeção de insulina);
- 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, com distân-

cia de três a quatro dedos da cicatriz umbilical.

O local da injeção deve estar livre de lipodistrofia, edema, inflamação e infecção. Portanto, deve ser rigorosamente inspecionado antes de cada injeção.^{4,5,10,11}

Rodízio dos pontos de aplicação

O rodízio dos pontos de aplicação é fator decisivo para um tratamento insulínico seguro e eficaz, prevenindo lipo-hipertrofia e descontrole glicêmico. Se realizado de maneira indiscriminada, entretanto, causa variabilidade importante na absorção de insulina, dificultando o controle glicêmico.^{4,5,10-13}

Ele deve ser planejado e acordado com o usuário de insulina, os familiares e o cuidador. Para que esse planejamento seja eficaz, é necessário considerar número de aplicações por dia, atividades diárias, exercício físico e respectivos horários, além de outros fatores que interfiram na velocidade de absorção da insulina.¹⁰ Descrevem-se, a seguir, algumas sugestões para a organização do rodízio:

- Dividir cada local de aplicação recomendado em pequenos quadrantes: as aplicações, nesses quadrantes, devem ser espaçadas em pelo menos 1 cm entre eles e seguir em sentido horário;¹⁰⁻¹³

- Para múltiplas aplicações, aconselha-se fixar um local para cada horário e alternar os pequenos quadrantes do mesmo local. Para uma ou duas aplicações ao dia, o mesmo local poderá ser usado, alternando-se os lados direito, esquerdo e os quadrantes de aplicação.¹⁰⁻¹³

A Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) recomenda a aplicação em um local por semana, esgotando-se as possibilidades de quadrantes da mesma região, para só então escolher outro.¹ Para múltiplas aplicações diárias, entretanto, essa recomendação não é facilmente executada, considerando-se os cuidados quanto ao planejamento do rodízio.

Após aplicar a insulina em determinado ponto, indica-se evitá-lo durante 14 dias, tempo necessário de cicatrização, prevenindo-se, também, a lipo-hipertrofia.¹⁰⁻¹³ O profissional de saúde deve verificar o esquema de rodízio a cada consulta e rever o planejamento sempre que necessário.

Lipodistrofia

Lipodistrofia é uma alteração no tecido subcutâneo, sendo as suas principais manifestações a lipoatrofia e a lipo-hipertrofia. Nessa última, há acúmulo de gordura nos locais em que mais se aplica insulina por via SC, formando nódulos endurecidos sob a pele. É o tipo mais comum de lipodistrofia.^{4,5}

Estudos revelaram associação entre lipo-hipertrofia e tempo de uso de insulina, frequência do rodízio dos pontos de aplicação e frequência de reutilização da agulha na autoaplicação.^{4,5} Blanco *et al.*¹⁷ concluíram que existe correlação significativa entre a presença de lipo-hipertrofia, a não realização (ou a realização incorreta) de rodízio e o reuso de agulhas. A lipo-hipertrofia também foi associada à reutilização de agulhas, havendo risco significativamente maior quando do uso por mais de cinco vezes.¹⁷

A detecção de lipo-hipertrofia exige tanto inspeção como palpação dos locais de aplicação, uma vez que, no início, algu-

mas lesões podem ser sentidas, mas não vistas. Recomenda-se avaliar o local antes da injeção e realizar aplicações de insulina somente em tecido subcutâneo saudável.^{4,5,10-12}

A absorção de insulina injetada em locais com lipo-hipertrofia é imprevisível, podendo causar hiperglicemias, hipoglicemias inexplicáveis e maior variabilidade glicêmica.^{4,5} Em locais com lipo-hipertrofia, a sensibilidade à dor pode diminuir significativamente,¹ o que leva alguns indivíduos ao reuso intensificado de agulhas.

Recomenda-se não aplicar insulina em locais com lipo-hipertrofia até que o tecido se restabeleça. O tempo para recuperação do tecido comprometido varia conforme grau e extensão do acometimento e de acordo com o indivíduo.^{4,5} Não se devem aplicar pomadas, nem mesmo proceder a qualquer outro tratamento, sem orientação médica. Ao mudar o local das injeções – de tecido com lipo-hipertrofia para tecido sadio –, frequentemente é preciso diminuir a dose de insulina injetada. A monitorização da glicose deve ser intensificada, a fim de orientar a conduta médica.^{4,5}

Para prevenir a lipo-hipertrofia, o profissional de saúde precisa examinar os locais de injeção a cada consulta. Além disso, deve orientar o paciente, os familiares e o cuidador sobre o planejamento de rodízio, conscientizando-os da importância de realizá-lo, sobre a inspeção dos locais de injeção, pois nem sempre a lipo-hipertrofia está visível, e sobre os riscos do reuso de agulhas.^{4,5,10,11}

Já na lipoatrofia, ocorre perda gradual de tecido subcutâneo nos locais de aplicação de insulina, formando depressões. Seu mecanismo não está bem esclarecido, podendo envolver autoimunidade ou inflamação local.^{4,5}

Prega subcutânea

A prega subcutânea é feita com o objetivo de evidenciar o tecido subcutâneo no momento da injeção e, assim, evitar que se injete a insulina no músculo. Proceda-se a ela, preferencialmente, com os dedos polegar e indicador. Se realizada com todos os dedos, pode evidenciar, além do tecido subcutâneo, o músculo, aumentando o risco de injeção IM.^{4,5,10}

A pinça, formada pelos dedos, deve ser pressionada levemente para não impedir a acomodação da insulina injetada, evitando, também, causar desconforto e machucar a pele.^{4,5}

Conforme estudos em combinação com prática clínica, o procedimento que envolve a prega subcutânea (fazer a prega, introduzir a agulha, manter a prega durante a injeção de insulina, retirar a agulha e desfazer a prega subcutânea) diminui o risco de injeção IM e reduz os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c).^{4,5} A prega subcutânea, algumas vezes, é dispensável em adultos, quando se usam agulhas com 4 e 5 mm de comprimento. Recomenda-se, todavia, a realização de prega subcutânea em crianças, adolescentes e adultos, quando o local de aplicação escolhido for escasso de tecido subcutâneo, independentemente do comprimento da agulha usada.^{14,15} Para crianças com menos de 6 anos, indica-se a realiza-

ção de prega subcutânea mesmo com agulhas de 4 e 5 mm de comprimento.¹⁴

Ângulo de aplicação

O ângulo de inserção da agulha no momento da aplicação de insulina, do mesmo modo que a prega subcutânea, tem o objetivo de evitar injeção no músculo. Para defini-lo, é necessário considerar faixa etária, comprimento da agulha que será usada e espessura do tecido subcutâneo no local escolhido para a injeção.

Em agulhas com 4 ou 5 mm de comprimento, recomenda-se ângulo de 90°. ^{5,14,15} Em agulhas com 6 ou 8 mm de comprimento, o ângulo pode variar entre 45° e 90° para crianças ou de acordo com a quantidade de tecido subcutâneo no local da injeção.¹⁴ Em agulhas com mais de 8 mm de comprimento, por fim, o ângulo indicado é de 45°, independentemente da quantidade de tecido subcutâneo.¹⁴

Para mulheres que realizavam aplicações no abdome e continuaram essa prática após engravidar, indicam-se cuidadosa avaliação do local, a fim de estabelecer o ângulo de aplicação, e sempre o uso de prega subcutânea. A partir do último trimestre de gravidez, não se deve realizar injeção no abdome.^{4,5} Esses cuidados evitam riscos de lesão uterina, desconforto, perda de insulina após a injeção e des controle glicêmico.³

Associação de dois tipos de insulina na mesma seringa

Nem sempre as preparações de insulina bifásica são adequadas às necessidades do paciente, principalmente crianças e adolescentes.^{1,4,5} É comum, na prática clínica, a prescrição de dois tipos de insulina associados. 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 a realização precisa desse procedimento. As insulinas que podem ser combinadas na mesma seringa são:^{4,5,10}

– Insulina de ação intermediária com insulina de ação rápida, para uso imediato ou posterior, devidamente acondicionadas e conservadas;

– Insulina de ação intermediária com análogo de insulina rápida, para uso imediato após o preparo, evitando perda de estabilidade e consequente alteração do efeito.

Manutenção da agulha no tecido subcutâneo após a aplicação de insulina

Ao manter a agulha no tecido subcutâneo por alguns segundos após a injeção de insulina, ganha-se tempo para a acomodação da insulina nele, a fim de garantir que toda a dose seja injetada e de impedir o refluxo de insulina no local da injeção e a saída pela agulha após a retirada.^{4,5,10-12}

No caso da seringa, recomenda-se manter o êmbolo pressionado e a agulha no tecido subcutâneo por, no mínimo, 5 segundos.^{10,11} Com relação à caneta, aconselha-se manter o botão injetor pressionado e a agulha no tecido subcutâneo por, no mínimo, 10 segundos.^{4,5,10-12}

O tempo de manutenção da agulha no tecido subcutâneo deve ser revisto sempre que houver saída de insulina após a injeção. Com a prática, os pacientes aprendem por quanto tempo precisam manter a agulha nele.

Técnicas de preparo e aplicação de insulina com seringa

Recomendações

Para o preparo da insulina, a capacidade da seringa deve ser compatível com a quantidade de insulina prescrita, assim como a escala de graduação deve ser adequada ao registro da dose: par ou ímpar.

Deve-se realizar, previamente à introdução de nova agulha, a assepsia da borracha do frasco de insulina com algodão embebido em álcool 70%.¹⁰ Antes de aspirar a insulina, é preciso injetar ar no frasco, em quantidade correspondente à dose de insulina, para evitar a formação de vácuo e facilitar a aspiração do produto.^{10,11} Quando da associação de dois tipos de insulina na mesma seringa, a presença de vácuo provoca a aspiração da primeira insulina, preparada na seringa, para o interior do frasco da segunda insulina a ser aspirada. Vale lembrar que, para associar duas insulinas, é essencial usar seringa com agulha fixa.

Também é preciso observar a presença de bolhas de ar na seringa. Se presentes, devem ser retiradas para garantir o preparo da dose correta: onde há bolhas não há insulina. Para retirá-las, é necessário “bater” cuidadosamente no corpo da seringa com as pontas dos dedos para trazê-las à superfície e, em seguida, removê-las, empurrando o êmbolo lentamente.^{10,11}

Etapas do preparo de um tipo de insulina na seringa^{10,13}

1. Lavar e secar as mãos.
2. Reunir a insulina prescrita, a seringa com agulha, o algodão e o álcool 70%.
3. Homogeneizar a suspensão de insulina.
4. Proceder à assepsia da borracha do frasco de insulina.
5. Manter o protetor da agulha e aspirar o ar até a graduação correspondente à dose de insulina prescrita.
6. Retirar o protetor da agulha e injetar o ar no frasco de insulina.
7. Sem retirar a agulha, posicionar o frasco de cabeça para baixo e aspirar a insulina até a dose prescrita.
8. Eliminar bolhas de ar, se presentes.
9. Virar o frasco para a posição inicial.
10. Remover a agulha do frasco, protegendo-a até o momento da aplicação.

Etapas do preparo de dois tipos de insulina na mesma seringa^{10,13}

Serão consideradas, no preparo, as insulinas NPH e Regular.

1. Proceder à assepsia da borracha do frasco de insulina.
2. Aspirar, na seringa, ar correspondente à dose de insulina NPH.

3. Injetar o ar no frasco de insulina NPH, depois retirar a agulha do frasco sem aspirar a insulina NPH.
4. Aspirar, na seringa, ar correspondente à dose de insulina Regular.
5. Injetar o ar no frasco de insulina Regular, virar o frasco e aspirar a dose prescrita de insulina Regular.
6. Colocar o frasco de insulina Regular na posição inicial e retirar a agulha.
7. Posicionar o frasco de insulina NPH de cabeça para baixo, introduzir a agulha da seringa que já está com a insulina regular e aspirar a dose correspondente à insulina NPH. O total de insulina na seringa deve corresponder à soma das doses das duas insulinas.
8. Retornar o frasco à posição inicial.
9. Remover a agulha do frasco, protegendo-a até o momento da aplicação.

Se a dose aspirada na seringa for maior que a soma das doses prescritas, o excesso não deve ser devolvido ao frasco. É necessário, então, descartar a seringa com a insulina e reiniciar o procedimento com uma seringa nova.

Etapas da aplicação de insulina com seringa^{10,13}

1. Realizar assepsia com álcool 70% no local escolhido para aplicação; esperar secar.
2. Fazer a prega subcutânea.
3. Introduzir a agulha com movimento único, rápido, firme e leve.
4. Injetar insulina continuamente, mas não de modo muito rápido.
5. Manter a agulha no tecido subcutâneo, com o êmbolo pressionado, por, no mínimo, 5 segundos.
6. Soltar a prega subcutânea e remover a agulha suavemente, com movimento único.
7. Realizar suave pressão local, por alguns segundos, caso ocorra sangramento.
8. Descartar o material em recipiente próprio.

Técnicas de preparo e aplicação de insulina com caneta

Recomendações

Indica-se, inicialmente, a leitura do manual de instrução do fabricante para o uso correto da caneta. Antes de registrar a dose a ser injetada, é importante registrar 1 ou 2 unidades de insulina, conforme orientação do fabricante, para testar o seu fluxo de saída. Deve-se, então, repetir o procedimento até a saída de uma gota de insulina, no mínimo.^{5,10,11}

Após registrar a dose, o botão injetor só deve ser tocado quando a agulha estiver totalmente inserida no tecido subcutâneo.^{5,11} Esse cuidado previne a saída de insulina e a aplicação de dose menor. Injetada a insulina, é preciso manter a agulha no tecido subcutâneo por, no mínimo, 10 segundos.^{5,10-13} Em se-

guida, mantém-se o botão injetor pressionado até que a agulha seja retirada do tecido subcutâneo, a fim de evitar a aspiração de sangue do paciente para o interior do refil.^{5,11}

Recomenda-se descartar a agulha imediatamente após o uso, para impedir a entrada de ar no refil e a saída de insulina.^{5,10,11} Esse cuidado evita erros na dose que será injetada nas aplicações seguintes e vazamento de insulina.

Etapas do preparo e da aplicação de insulina com caneta^{10,13}

1. Lavar e secar as mãos.
2. Reunir a caneta, a agulha, o algodão e o álcool 70%.
3. Homogeneizar a insulina, se em suspensão.
4. Realizar assepsia com álcool 70% no local a que será acoplada a agulha; esperar secar.
5. Rosquear a agulha e retirar seus protetores externo e interno, reservando o protetor externo.
6. Comprovar o fluxo de insulina.
7. Selecionar a dose de insulina.
8. Realizar assepsia com álcool 70% no local escolhido para aplicação; esperar secar.
9. Fazer a prega subcutânea e introduzir a agulha.
10. Pressionar o botão injetor para injetar a insulina.
11. Aguardar, no mínimo, 10 segundos para retirar a agulha; manter o botão injetor pressionado.
12. Remover a agulha, usando o protetor externo.
13. Descartar a agulha em recipiente próprio.
14. Recolocar a tampa da caneta.

Observação: existem, no mercado, canetas descartáveis preenchidas com agonistas do GLP-1. A escolha da agulha e a técnica de aplicação desses medicamentos seguem, em geral, as mesmas orientações dedicadas à aplicação de insulina com canetas.

Insulina e insumos para usuários cadastrados no Sistema Único de Saúde

A Lei Federal nº 11.347, de 27 de setembro de 2006, determina que pacientes usuários de insulina recebam gratuitamente, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), seringas para aplicação de insulina, bem como insulinas e materiais necessários à automonitorização da glicemia capilar. As insulinas são padronizadas e distribuídas pelo Ministério da Saúde. Até o momento são distribuídas as insulinas NPH e Regular, no aguardo da inclusão de análogo de ação rápida para crianças e adolescentes.¹⁸

Aspectos relevantes do sistema de infusão contínua de insulina

O sistema de infusão contínua de insulina (SICI) subcutâneo, também conhecido como terapia com bomba de insulina, consiste em um dispositivo eletrônico que realiza infusão continuada de microdoses de análogo de insulina rápida, por meio de pré-programação individualizada, simulando a dose diária de insulina basal. Quando acionado pelo usuário,

também injeta insulina *bolus*, durante a alimentação ou para eventuais correções de hiperglicemia.¹⁹⁻²¹

Para o funcionamento do sistema, as bombas possuem reservatório de insulina, conjunto de infusão (cateter e cânula) e bateria.

Conjunto de infusão e reservatório

O conjunto de infusão contém um cateter fino, flexível e transparente pelo qual passa a insulina. Uma extremidade é conectada ao reservatório de insulina; a outra, à cânula, que é fina e flexível, para que possa ser instalada no tecido subcutâneo. Uma agulha guia de metal é usada para inserção da cânula no tecido subcutâneo. Os conjuntos de infusão apresentam cânulas de diferentes comprimentos (entre 6 e 17 mm), de acordo com o fabricante, adaptando-se às necessidades de cada indivíduo. As baterias consistem em pilhas alcalinas AAA.

Para a escolha do conjunto de infusão, devem-se levar em conta mecânica de inserção, qualidade do adesivo da cânula, atividades do usuário e preferências pessoais.²⁰ Na prática, o uso de cânula com 6 mm exige rigorosa observação do perfil glicêmico, uma vez que, por ser flexível, ela está associada à mobilidade do usuário, com tendência maior a deslocar-se do tecido subcutâneo, provocando hiperglicemias importantes.

Os reservatórios (seringa especial), por sua vez, são confeccionados em material plástico, estando disponíveis nos volumes de 3 mL e de 3,15 mL, de acordo com o fabricante.

Via de aplicação e ângulo de inserção da cânula

A via de aplicação da cânula, que possibilitará a entrada da microdose de insulina, é a SC. O ângulo de inserção da cânula será de 90° ou 45°, dependendo do comprimento da cânula. A maioria dos conjuntos de infusão possui aplicador próprio que garante a inserção no ângulo correto.²⁰ Para cânulas com 6, 8, 9 e 10 mm de comprimento, o ângulo é de 90°; para cânulas com 13 e 17 mm de comprimento, o ângulo é de 45°.

Deve-se considerar o uso de cânulas menores, seguindo os mesmos princípios de outros dispositivos, para minimizar o risco de infusão IM. Para crianças, adolescentes e indivíduos com espessura reduzida de tecido subcutâneo no local de inserção da cânula, é necessário cuidado especial para prevenir a inserção no músculo.^{5,11}

Locais recomendados para inserção da cânula e preparo da pele

Os locais de inserção da cânula são aqueles recomendados para outros sistemas de aplicação (seringas e canetas), observando-se os mesmos critérios de avaliação.

No preparo da pele, têm-se os mesmos cuidados de assepsia verificados na instituição de outros dispositivos de aplicação. O uso de antiperspirante pode melhorar a fixação do adesivo.²⁰

O conjunto de infusão não deve ser inserido em locais com cicatrizes ou escoriações nem em áreas com lipodistrofia. Os locais de inserção da cânula devem ser inspecionados regularmente, para que se detectem alterações que possam interferir na infusão de insulina.^{5,11}

Troca do conjunto de infusão e rodízio do local de inserção da cânula

O conjunto de infusão, assim como o reservatório de insulina, deve ser trocado a cada 48 a 72 horas, a fim de manter a boa integridade da pele e melhorar a absorção de insulina.^{5,11,20} O usuário deve ser orientado quanto ao volume de insulina a ser aspirado pelo reservatório, de forma a evitar desperdício no dia da troca.

O rodízio do local de inserção da cânula é fundamental para evitar lipodistrofias e para promover a manutenção do perfil glicêmico. Deve obedecer às mesmas recomendações da aplicação de insulina com seringas e canetas. Vale salientar que todos os pacientes usuários de SICI devem aprender a realizar o rodízio dos locais de infusão.^{5,11}

O usuário de SICI que apresentar variabilidade inexplicável dos níveis de glicose, inclusive hipo/hiperglicemia frequentes, deve ter os pontos de infusão verificados em busca de lipo-hipertrofia, nódulos, cicatrizes, inflamação ou outras doenças cutâneas e do tecido subcutâneo que poderiam afetar o fluxo ou a absorção de insulina.^{5,11} Mulheres em uso de SICI, caso engravidem, podem necessitar de ajuste do conjunto de infusão, com alteração dos locais de inserção da cânula e da frequência de trocas.^{5,11}

O conhecimento da técnica de inserção da cânula e o correto manuseio do conjunto de infusão e do reservatório contribuem para o sucesso da terapia em bomba de infusão de insulina.

Descarte adequado dos resíduos gerados

No tratamento do diabetes, os materiais injetáveis e os processos de monitorização da glicemia constituem importante fonte geradora de resíduos perfurocortantes, biológicos e químicos nos serviços de saúde e na residência de indivíduos com diabetes. Para os serviços de saúde, existem diretrizes técnicas e legais sobre o manejo seguro de todos os resíduos, desde a sua produção até o destino final. Já para os resíduos gerados em domicílio, não existem diretrizes; as recomendações sobre o descarte seguro têm como base as diretrizes reservadas aos serviços de saúde.

Todos os itens perfurocortantes e contaminantes – como materiais com sangue resultantes da aplicação de insulina e da realização de testes de glicemia, assim como insumos usados na bomba de infusão de insulina (cateter, cânula e agulha guia) – gerados em domicílio devem ser descartados em coletores específicos para perfurocortantes, como os utilizados nos serviços de saúde.²² Na ausência de coletor próprio para materiais perfurocortantes, o profissional de saúde deve buscar assegurar o acesso a descarte adequado para todos os pacientes; caso não seja possível, recomenda-se providenciar recipiente com características semelhantes ao coletor apropriado para descarte: material inquebrável, paredes rígidas e resistentes à perfuração, com abertura larga (o suficiente para o depósito de materiais sem acidentes) e tampa.

Frascos de insulina, canetas descartáveis (exceto as tampas) e reservatórios de insulina das bombas de infusão devem ser descartados no mesmo coletor destinado aos materiais perfurocortantes.²² Canetas recarregáveis e tampas de canetas descartáveis podem ser depositadas em lixo comum. Pilhas e baterias dos monitores de glicose e da bomba de infusão devem ser descartadas em coletores específicos, hoje disponibilizados em alguns serviços de saúde, incluindo farmácias e mercados de grandes redes. A garrafa PET não é o recipiente mais recomendado para o descarte de resíduos gerados em domicílio, pois não atende às principais características estabelecidas para coletores de itens perfurocortantes e medicamentos.

O recipiente com produtos perfurocortantes descartados deve ser mantido em local de fácil acesso, porém seguro.²² Jamais se deve tentar resgatar algo do coletor. Esses cuidados evitam acidentes com adultos, crianças e animais de estimação.

Depois de preenchido, o coletor deve ser entregue a uma Unidade Básica de Saúde (UBS) próxima, para tratamento e destino adequados. Nessas unidades, os profissionais devem orientar a rotina de entrega segura dos coletores.

As principais recomendações técnicas e legais voltadas aos serviços de saúde encontram-se na Resolução RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);²³ na Resolução nº 358, de 29 de abril de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA);²⁴ e na Norma Regulamentadora 32 (NR 32), sobre segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde, de novembro de 2005, do Ministério do Trabalho e Emprego.²⁵

As recomendações para o manejo adequado dos resíduos gerados em domicílio, decorrentes de tratamento do diabetes, devem ter como objetivo proporcionar encaminhamento seguro e eficiente de resíduos, visando à proteção das pessoas e dos animais, bem como à preservação da saúde pública, dos recursos naturais e do meio ambiente. É responsabilidade do profissional de saúde educar os envolvidos no processo.

Riscos do reúso de seringas e de agulhas e seu impacto no controle glicêmico

O reúso de seringas e agulhas nunca deve ser recomendado pelos profissionais de saúde.^{4,5,10,11} Não existe evidência científica que corrobore a prática do reúso sem prejuízo à segurança do usuário. Assim, pacientes, responsáveis e cuidadores devem ser orientados e alertados sobre os riscos do reúso de agulhas e seringas e sobre o seu impacto no controle glicêmico.

As justificativas para a não reutilização de seringas e agulhas são consistentes. Existem legislações nacionais que definem seringas e agulhas descartáveis como produtos de uso único, apresentadas mais adiante neste capítulo. Como mencionado, não há estudos que recomendem, com segurança, o reúso, em virtude do número restrito das amostras estudadas e da falta de avaliação do impacto no controle glicêmico. Vale lembrar que a insulina apresenta risco aumentado de danos significativos em decorrência de falhas na sua utilização.

Os principais prejuízos observados no reaproveitamento de agulhas são perda de lubrificação, perda de afiação e alte-

rações no bisel da cânula, os quais podem causar bloqueio do fluxo na agulha (pela cristalização da insulina), desconforto e dor durante a aplicação, desperdício de insulina com a agulha na caneta e quebra da agulha durante a injeção.^{4,5,10,11}

Na seringa, com o reúso, a escala de graduação desaparece,^{10,11} o que provoca os seguintes riscos:¹⁰ erros no registro da dose, imprecisão da dose injetada e descontrole glicêmico. Os erros no registro da dose são potencialmente elevados em preparos urgentes de insulina e no caso de indivíduos com baixa acuidade visual, característica comum em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Com o reúso, não é possível garantir a esterilidade de seringas e agulhas, o que pode favorecer infecções, sobretudo se a higiene pessoal for deficiente ou se houver doença aguda simultânea ou imunidade diminuída.^{1,4,5,10,11}

O estudo russo de Misnikova *et al.*,²⁶ inspirado na realidade daquele país, demonstrou que o reúso de agulhas provoca mais dor; ademais, após a primeira utilização da agulha, é possível detectar microrganismos que seriam transferidos para o paciente em aplicação seguinte, em caso de reúso da agulha. Reações inflamatórias nos locais de injeção foram observadas somente em pacientes que reutilizaram agulhas.²⁶

A reutilização de agulhas pode estar associada ao desenvolvimento de lipo-hipertrofia, infecções do tecido subcutâneo, casos inexplicáveis de hipoglicemia, variabilidade glicêmica, leve aumento da HbA1c, dor e desconforto nas aplicações.^{4,5,11}

Embora bases legais (apresentadas mais adiante) definam seringas e agulhas como produtos de uso único, o Caderno de Atenção Básica nº 36,²⁷ do Ministério da Saúde, recomenda o reúso de seringas desde que alguns critérios sejam obedecidos, a fim de evitar lesões na pele e/ou no tecido subcutâneo, assim como infecções relacionadas a essa prática.²⁷ Não é possível, entretanto, garantir que as recomendações serão seguidas corretamente. Na verdade, o tratamento pode tornar-se mais oneroso para o governo, considerando-se os custos com o desperdício de insulina e, principalmente, com o tratamento de complicações agudas e crônicas decorrentes do reúso inadequado de seringas e agulhas.

O parecer nº 001/2010, do Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo (COREN-SP), sobre a reutilização de seringas de insulina, não recomenda, por sua vez, essa prática.²⁸

As bases legais que definem seringas e agulhas como produtos de uso único são: Resolução RE nº 2.605,²⁹ de 11 de agosto de 2006, da ANVISA, que lista produtos de uso único em geral; Resolução RDC nº 156,³⁰ de 11 de agosto de 2006, que dispõe sobre o registro, a rotulagem e o reprocessamento de produtos médicos, determinando que as embalagens de seringas e agulhas indiquem tratar-se de produto de uso único; e NBR ISO 8537,³¹ da Associação Brasileira de Normas Técnicas, que determina a impressão de símbolo referente a “uso único” no corpo da seringa de insulina. As características de fabricação e esterilidade de seringas e agulhas são, portanto, garantidas apenas no primeiro uso.²⁹⁻³¹ Os fabricantes seguem as bases legais.

Conclui-se, assim, que o reúso de seringas e agulhas para canetas não deve ser indicado nem estimulado por profissionais de saúde. Pacientes, responsáveis e cuidadores devem ser conscientizados dos riscos dessa prática,

uma vez que ainda é expressiva a falta de conhecimento desse aspecto por esse grupo.

Segurança dos profissionais de saúde

Os profissionais de saúde estão sujeitos a inúmeros riscos, entre eles o de acidente com material perfurocortante, o qual os expõe a microrganismos patogênicos, resultando em impactos emocionais, psicológicos, físicos e financeiros importantes.³²

A NR 32²⁵ estabelece medidas para a garantia da segurança e da saúde dos trabalhadores de 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 3233³³ determina que o empregador deve elaborar e implementar Plano de Prevenção de Riscos de Acidentes com Materiais Perfurocortantes (PPRA), bem como assegurar (conforme subitens 32.2.4.16.1 e 32.2.4.16.2) a capacitação dos profissionais na correta utilização de dispositivo de segurança no manuseio de materiais perfurocortantes.^{25,33} Assim, nos serviços de saúde, o profissional deve utilizar seringa de insulina, agulha para caneta e lancetas com dispositivo de segurança.^{25,33}

Segundo Rapparini e Reinhardt,³² a agência Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), nos Estados Unidos da América, estima que, anualmente, ocorram aproximadamente 385 mil acidentes com materiais perfurocortantes envolvendo trabalhadores da saúde que atuam em hospitais. Exposições semelhantes 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.³² Os acidentes percutâneos com exposição a material biológico estão associados, sobretudo, à transmissão dos vírus da hepatite B (*hepatitis B virus*, HBV), da hepatite C (*hepatitis C virus*, HCV) e da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV), podendo estar envolvidos na transmissão de outras dezenas de patógenos.³²

Estudos têm sugerido possível associação entre infecção pelo HCV e DM2, relatando prevalência elevada de infecção pelo HCV na população diabética tipo 2. Parolin *et al.*,³⁴ em estudo realizado no Ambulatório de Diabetes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas de Curitiba (PR), observaram maior prevalência de infecção pelo HCV em pacientes com DM2. O estudo comparou a prevalência de infecção pelo HCV em pacientes com DM1, DM2 e doadores de sangue, tendo em vista que esses últimos não constituem uma população sabidamente diabética.³⁴

Publicação de Strauss e WISE Consensus Group³⁵ traz recomendações específicas sobre segurança, a fim de garantir punções para testes de glicemia e aplicações seguras e eficazes de medicamentos injetáveis no tratamento do diabetes, ressaltando aspectos de educação e formação, conscientização e responsabilidade.³⁵

O acesso a dispositivos de segurança e a conscientização de seu uso adequado tornam mais seguros os ambientes de trabalho não só para os profissionais que utilizam materiais perfurocortantes, mas também para os trabalhadores que atuam em serviços de saúde e para os pacientes, reduzindo acidentes e custos dos serviços de saúde, ainda com benefícios para o meio ambiente.

Considerações finais

Considerando a complexidade da terapia com insulina e o risco aumentado de danos decorrentes de falhas na sua utilização – desde a aquisição da insulina, seguida de prescrição, preparo e aplicação, até o descarte dos resíduos –, as instituições de saúde devem implementar estratégias eficazes para evitar e/ou reduzir erros envolvendo a terapia insulínica.

É fundamental que enfermeiros, médicos, farmacêuticos, nutricionistas, educadores físicos, psicólogos e outros profissionais, que atuam nos diversos níveis de atenção à saúde, sejam capacitados (e tenham recursos disponíveis) a prestar assistência de qualidade, orientando usuários de insulina, cuidadores e responsáveis sobre práticas seguras para preparo e aplicação de insulina, e de outros medicamentos injetáveis, no tratamento do diabetes.

Quadro 2. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O ISMP classifica a insulina como medicamento potencialmente perigoso, por apresentar risco aumentado de danos significativos em decorrência de falhas na sua utilização; ela requer atenção especial desde a prescrição até a aplicação.	A
Educação em diabetes para pacientes, familiares e cuidadores, assim como atualização e capacitação dos profissionais, é a forma mais eficaz de evitar erros na terapia com insulina.	A
Para a ação eficaz da insulina, ela deve ser conservada adequadamente, sendo o prazo de validade respeitado.	A
As suspensões de insulina humanas (NPH e bifásicas) devem ser homogeneizadas antes do uso; recomendam-se 20 movimentos suaves.	A
As seringas para preparo e aplicação de insulina devem ter escala graduada em unidades, sendo compatíveis com a concentração de insulina, e agulha fixa.	A
As agulhas curtas (4, 5 e 6 mm de comprimento) previnem contra a aplicação IM da insulina; seu uso é seguro para qualquer indivíduo.	A

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O rodízio planejado dos pontos de injeção de insulina evita lipo-hipertrofia e descontrole glicêmico; esse rodízio inclui o SICI.	A
A absorção de insulina injetada em locais com lipo-hipertrofia é imprevisível, podendo haver maior variabilidade glicêmica.	A
O reúso de seringas e agulhas está associado a erros de dose, desperdício de insulina e lipo-hipertrofia.	A
Resíduos gerados em domicílio, em consequência do tratamento do diabetes, devem ser descartados em coletores específicos para materiais perfurocortantes, conforme diretrizes para os serviços de saúde; esse procedimento evita acidentes e riscos à saúde.	C
Os profissionais da saúde devem usar seringas, agulhas e lancetas com dispositivo de segurança nos serviços de saúde.	A

ISMP: Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos; NPH: protamina neutra Hagedorn; IM: intramuscular; SICI: sistema de infusão contínua de insulina.

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

- American Diabetes Association. 12. Children and adolescents. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S105-13.
- Institute for Safe Medication Practices. ISMP high-alert medications [Internet]. Huntingdon Valley, PA: ISMP; 2012. [accessed 2017 Sep 26]. Available from: <https://www.ismp.org/Tools/highAlertMedicationLists.asp>.
- Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos potencialmente perigosos [Internet]. *Boletim ISMP*. 2015;4(3):1-5. [acesso em 3 out 2017]. Disponível em: <http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/12/V4N3.pdf>.
- Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ et al. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1231-55.
- Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2010;36(Suppl 2):S3-18.
- Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Erros de medicação associados a abreviaturas, siglas e símbolos [Internet]. *Boletim ISMP*. 2015;4(2):1-7. [acesso em 26 set 2017]. Disponível em: <http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/07/V4N2.pdf>.
- Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Erros de medicação, riscos e práticas seguras na terapia com insulinas [Internet]. *Boletim ISMP*. 2012;1(2):1-3. [acesso em 26 set 2017]. Disponível em: <http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/07/V1N2.pdf>.
- Follansbee DS. Assuming responsibility for diabetes management: what age? What price? *Diabetes Educ*. 1989;15(4):347-53.
- Barone M. Tenho diabetes tipo 1, e agora? São Paulo: All Print; 2010. p. 56-8.
- Grossi SAA, Pascali PM (organizadores). *Cuidados de enfermagem em diabetes mellitus*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, Departamento de Enfermagem da Sociedade Brasileira de Diabetes; 2009. p. 53-73.
- Pimazoni Netto A (coordenador). *Posicionamento oficial SBD no 01/2017: recomendações sobre o tratamento injetável do diabetes: insulinas e incretinas* [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2017. [acesso em 26 set 2017]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/publico/images/2017/posicionamento-oficial-sbd-01-2017.pdf>.
- American Association of Diabetes Educators. Teaching injection technique to people with diabetes [Internet]. [S.l.]; 2017. [accessed 2017 Sep 26]. Available from: <https://www.diabeteseducator.org/docs/default-source/practice/practice-documents/practice-papers/teaching-injection-technique-to-people-with-diabetes.pdf?sfvrsn=0>.
- Oliveira MC. Manual prático: preparo e aplicação de insulina sem mistério [Internet]. São Paulo: BD; 2013. [acesso em 26 set 2017]. Disponível em: <http://cms.bd.com/resource.aspx?IDX=28999>.
- 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. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(7):525-33.
- Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. 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(6):1519-30.
- Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ et al. Comparative glicemic control, safety and patient ratings for new 4mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1531-41.
- Blanco M, Hernandez MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39(5):445-53.
- Brasil. Lei Federal no 11.347, de 27 de setembro de 2006. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos e materiais necessários à sua aplicação e à monitoração da glicemia capilar aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 28 set 2006.
- Bruce WB. Protocolo de bombas: um guia de iniciação na terapia com bomba de insulina. [S.l.: s.n.]; 2010. p. 10-1.
- American Association of Diabetes Educators. *Insulin pump therapy: best practices in choosing and using infusion devices*. [S.l.: s.n.]; 2011.
- Belinda P. Childs: complete nurse's guide to diabetes care. 2nd ed. [S.l.]: American Diabetes Association; 2009. p. 310-21.
- Oliveira MC, Pascali P. Descarte correto do lixo gerado no tratamento do diabetes [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira

- ra de Diabetes; 2015. [acesso em 26 set 2017]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/publico/temas-atuais-sbd/1202-descarte-correto-do-lixo-gerado-no-tratamento-do-diabetes>.
23. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 306, de 7 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 10 dez 2004.
 24. Brasil. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução CONAMA no 358, de 29 de abril de 2005. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 4 maio 2005.
 25. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. NR 32: segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde [Internet]. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 11 nov 2005. [acesso em 26 set 2017]. Disponível em: <http://trabalho.gov.br/images/Documentos/SST/NR/NR32.pdf>.
 26. Misnikova IV, Dreval AV, Gubkina VA, Rusanova EV. The risks of repeated use of insulin pen needles in patients with diabetes mellitus. *J Diabetol*. 2011;1(2):2.
 27. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus [Cadernos de Atenção Básica, 36]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013. 160 p.
 28. Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo. Parecer COREN-SP CAT no 001/2010. Reutilização de seringas de insulina. São Paulo; 2010.
 29. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE no 2.605, de 11 de agosto de 2006. Estabelece a lista de produtos médicos enquadrados como de uso único. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 12 ago 2006.
 30. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 156, de 11 de agosto de 2006. Dispõe sobre o registro, rotulagem e reprocessamento de produtos médicos, e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 12 ago 2006.
 31. Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR ISO 8537: seringas estéreis de uso único, com ou sem agulha, para insulina. Rio de Janeiro; 2006.
 32. 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.
 33. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria no 1.748, de 30 de agosto de 2011. Institui o Plano de Prevenção de Riscos de Acidentes com Materiais Perfurocortantes e altera a Norma Regulamentadora no 32, que trata da segurança e saúde no trabalho em estabelecimentos de saúde. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 31 ago 2011.
 34. Parolin MB, Réa R, Vargas RM, de Almeida AC, Baldazani GR, Lopes RW. Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Arq Gastroenterol*. 2006;43(2):77-80.
 35. Strauss K; WISE Consensus Group. WISE recommendations to ensure the safety of injections in diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38(Suppl 1):S2-8.

Sistema de infusão contínua de insulina: indicações e uso

Introdução

No início dos anos 1960, o doutor Arnold Kadish desenvolveu o primeiro sistema de infusão contínua de insulina (SICI), popularmente conhecido como bomba de insulina. Consistia em um dispositivo grande, pesado e desconfortável, transportado como uma mochila. Apesar do aspecto rudimentar, era efetivo em aplicar insulina de maneira automática.¹

Somente no final da década de 1970 as bombas de insulina passaram a ser comercializadas, proporcionando muito entusiasmo no meio médico. Naquela mesma década, começaram a ser usadas em estudos como o *Diabetes Control Complications Trial* (DCCT),^{1,2} mas os resultados iniciais foram quase sempre decepcionantes, com bombas nada discretas, de difícil uso, e com constantes erros nos mecanismos de funcionamento. Sendo assim, seu uso ficou restrito a casos mais complicados e de difícil controle.¹

O grande avanço ocorreu no final da década de 1980, com a redução do tamanho dos sistemas de infusão de insulina, os quais se tornaram semelhantes aos dispositivos portáteis da época. Assim, passaram a ser utilizados em maior número de pacientes como recurso para um controle mais rígido dos níveis glicêmicos.³

Essa tecnologia é a que mais se aproxima da secreção fisiológica normal. Proporciona tanto liberação contínua de insulina, conhecida como basal (dividida de hora em hora pelas 24 horas), como liberação de insulina em *bolus*, de uso prandial e corretivo de hiperglicemias. Como essas configurações podem ser finamente ajustadas, a bomba proporciona grande flexibilidade e adapta-se mais facilmente ao estilo de vida de indivíduos com diabetes *mellitus* (DM).⁴

Bombas de infusão de insulina

Funcionamento da bomba de infusão

Atualmente, no Brasil, são comercializadas bombas de infusão de dois fabricantes (Tabela 1): Roche Diagnostics e Medtronic. A Roche disponibiliza a bomba Accu-Chek® Spirit e o sistema Accu-Chek® Spirit Combo (bomba + *smart control* com glicosímetro e cálculo de *bolus*). A Medtronic disponibiliza os modelos MiniMed Paradigm® Veo 754 e

MiniMed® 640G; ambos podem ser utilizados com sensor de glicose intersticial, para monitorização contínua, e com algoritmos que podem interromper a infusão de insulina basal na previsão ou na presença de hipoglicemia. Todos os sistemas apresentam similaridade de tamanho, diferenciando-se quanto a tipos de cateteres utilizados, funções operacionais, alarmes e controle dos botões.⁴

O SICI – ou bomba de infusão de insulina – caracteriza-se por dispositivos mecânicos com comando eletrônico do tamanho de um celular, tendo aproximadamente 3 cm de espessura e em torno de 100 g. Ele injeta insulina de forma contínua, de um reservatório para um cateter inserido no tecido subcutâneo, geralmente na parede abdominal, no glúteo, no braço ou na coxa.⁴

A maioria dos dispositivos ainda é, basicamente, um reservatório preenchido com insulina, operado por pilha e com um pequeno motor que movimenta um sistema rotatório que avança de acordo com uma programação prévia (basal) ou no momento da liberação de *bolus*.⁵

Com os avanços tecnológicos das bombas de infusão, é possível, por meio de um *software*, calcular o *bolus* de insulina do paciente. Esse cálculo leva em consideração muitas variáveis envolvidas no controle glicêmico, tais como:

- Metas glicêmicas;
- Fator de sensibilidade;
- Relação insulina/carboidrato;
- Quantidade de carboidrato ingerida;
- Glicemia no momento do cálculo;
- Insulina ativa.⁶

Nenhum sistema permite automatização plena, e as doses de *bolus* de insulina ainda dependem da participação do paciente. O *software* da bomba utiliza as configurações previamente armazenadas para cálculo de *bolus* e sugere as doses de insulina com base nas informações inseridas pelo paciente (glicemia capilar e carboidratos), as quais devem ser confirmadas.⁷

Outra evolução recente são as bombas *patch*, ainda não disponíveis no meio clínico. Trata-se de sistemas de infusão sem cateter, estando o reservatório de insulina e o sistema de infusão integrados e próximos da pele.⁸ Esses equipamentos são descartáveis, contêm insulina suficiente para 2 ou 3 dias e são controlados por um aparelho semelhante a um controle remoto, o qual sugere a infusão de insulina e calcula a dose de *bolus*. As bombas *patch* não requerem fios para a conexão (comunicação *wireless*) e podem ser utilizadas na água.

Tabela 1. Características e configurações das bombas disponíveis no Brasil, conforme os manuais dos fabricantes.

Características	Accu-Chek® Spirit e Accu-Chek® Spirit Combo	MiniMed Paradigm® Veo 754	MiniMed® 640G
Restrição de idade	Não	Não	Não
Número de perfis de taxa basal	5	3	8
Número de taxas basais/24 horas	24	48	48
Taxa basal mínima (U/h)	0,05	0,025	0,025
Incremento mínimo de taxa basal (U/h)	0,01	0,025	0,025
Frequência de infusão da taxa basal	A cada 3 minutos	Depende da taxa basal (taxa/ menor incremento)	Depende da taxa basal (taxa/ menor incremento)
Tipos de <i>bolus</i>	Padrão, estendido e multionda	Padrão, quadrado, onda e dupla onda	Padrão, quadrado, onda e dupla onda
Incremento de <i>bolus</i> (U)	0,1	0,025	0,025
Velocidade de <i>bolus</i> para 1 UI	5 segundos	Sem informação	4 a 40 segundos
Taxa basal temporária (porcentagem de dose e duração)	0 a 250%; 15 minutos a 24 horas	0 a 200%; 30 minutos a 24 horas	0 a 200%; 30 minutos a 24 horas
Configuração de insulina ativa	Sim	Sim	Sim
Tempo até o alarme de oclusão	1,0 UI/h: < 2 horas 0,05 UI/h: < 24 horas	1,0 UI/h: 2,25 a 3,9 horas 0,025 UI/h: 66 a 189 horas	0,025 UI/h: 123 a 178 horas
Orientador de <i>bolus</i>	Sim	Sim	Sim
Sistema de CGM acoplado	Não	Sim	Sim
<i>Software</i>	Accu-Chek® Connect	CareLink	CareLink

UI: unidade internacional; CGM: monitorização contínua de glicose (*continuous glucose monitoring*).

Quando do uso de SICI, as insulinas de escolha são os análogos de ação ultrarrápida (lispro, asparte e glulisina),⁸⁻¹¹ pois apresentam pico precoce e absorção mais previsível, além do menor risco de hipoglicemias.⁴ Insulinas com pico ainda mais precoce que o desses análogos (como a *faster-acting insulin aspart*, Fiasp®; aprovada no Canadá e na Europa, estando em fase de aprovação no Brasil até a publicação destas diretrizes) estão em fase de testes em pacientes que fazem uso de bomba, com resultados aparentemente melhores que os das insulinas ultrarrápidas atuais.

A bomba de insulina deve ser utilizada ao longo de 24 horas e desconectada durante o banho, pois não é à prova de água (exceto o modelo MiniMed® 640G). Ela tem reservatório de insulina, cateter, cânula, conjunto de infusão (cateter + cânula) e baterias. O cateter e a cânula são de material plástico flexível com diferentes comprimentos. Há duas formas de implantação da agulha: perpendicular (90°) ou angulada (45°). Os cateteres são inseridos com a ajuda de uma agulha guia, a qual é retirada e descartada após a aplicação, permanecendo no tecido subcutâneo do paciente apenas uma cânula de Teflon®.

O comprimento da agulha varia de 6 a 17 mm, dependendo do tipo de inserção e da quantidade de tecido celular subcutâneo (TCS) no local de aplicação.⁴ A cânula deve ser trocada a cada 2 a 3 dias, já o conjunto completo de infusão, cateter + cânula, a cada 6 dias, a fim de evitar reações alérgicas, infecções no local de inserção ou obstruções. O reservatório 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 possibilitam dois tipos de infusão, ou liberação, de insulina:

– Infusão basal, a qual pode ser programada em:

- blocos durante o dia (Medtronic): até 24 (modelo 754) ou 48 (modelo 640G) blocos, adaptados às distintas necessidades de insulina nos diversos períodos do dia. Nesse sistema, costumam-se utilizar até oito blocos de insulina basal, com diferentes quantidades de insulina; por exemplo, maior quantidade no período dos fenômenos do alvorecer e do entardecer e menor no início da madrugada e durante o período das 9 às 12 horas;¹²
- programação de hora em hora (Roche): pode-se contar com o auxílio das réguas específicas para idade. A taxa de infusão basal é sempre pré-programada e deve representar em torno de 30 a 50% da dose total diária (DTD) de insulina. Calcula-se a dose de insulina basal por meio da DTD de insulina injetável que o paciente usa em 24 horas, somando-se as doses de insulina basal (protamina neutra Hagedorn [*neutral protamine Hagedorn*, NPH], glargina, detemir ou degludeca) ao total de *bolus* utilizado. Dessa soma, subtrai-se 20% e, então, divide-se 40 a 50% do valor como basal e 50 a 60% como *bolus*. Posteriormente, as taxas basais são ajustadas com base nos valores obtidos do monitoramento capilar de glicose.

– Infusão de pulsos ou *bolus* (correção e refeição): o *bolus* de refeição depende da quantidade de carboidratos a ser ingerida informada pelo paciente na bomba. Em média, considera-se para adultos 1 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 30 a 40 g de carboidratos; em pacientes obesos e no café da manhã, chega-se a usar até 1 unidade de insulina para 5 g de carboidratos. Para iniciar, quando não há parâmetros anteriores, empregam-se equações, como se pode observar na Tabela 2. Utiliza-se o *bolus* também para corrigir a hiperglicemia (*bolus* de correção), levando-se em consideração a sensibilidade à insulina, que é in-

dividual. Essa sensibilidade determina o quanto 1 unidade de insulina reduz os níveis de glicemia do paciente. Em adultos, a sensibilidade é em torno de 30 a 70 mg/dL de glicose, dependendo do peso do paciente e da sua resistência. Em crianças pequenas, essa sensibilidade pode chegar a 300 mg/dL; em crianças maiores, aproxima-se de 70 a 150 mg/dL. Da mesma forma que no *bolus* de refeição, podem-se utilizar as equações descritas na Tabela 2 para a prescrição inicial.

Tabela 2. Cálculos iniciais para a configuração da bomba de insulina.¹³

	Crianças	Adultos
DTD de insulina (SICI)	0,5 a 0,6 UI/kg/dia	
	DTD prévia: 25 a 35%	DTD prévia: 10 a 20%
Basal	40 a 50% da DTD (SICI)	
<i>Bolus</i>	50 a 60% da DTD (SICI)	
Fator de sensibilidade	2.000/DTD (SICI)	
Relação insulina/carboidrato	400/DTD (SICI)	

DTD: dose total diária; SICI: sistema de infusão contínua de insulina.

As novas recomendações priorizam maior utilização de insulina nos *bolus* de refeição e de correção, diminuindo-se a quantidade de insulina basal. As fórmulas anteriores superestimavam as necessidades de insulina basal e subestimavam as necessidades de insulina em *bolus*. O que ajudou a modificar essa perspectiva foram os novos estudos com monitorização contínua da glicose (*continuous glucose monitoring*, CGM); neles, verificou-se que a glicemia de jejum não era um bom parâmetro para ajustar a dose de insulina basal e, ainda, que quantidades maiores de insulina nos *bolus* de correção e de refeição eram necessárias para o melhor controle das hiperglicemias pós-prandiais.¹³

Deve-se levar em consideração, ainda, o tipo de refeição realizado, se mais rico em carboidrato ou em gordura, bem como idade, puberdade, tipo de trabalho do paciente e novas dietas (*low carb* etc.), o que também modifica essa relação.¹³ Para contornar essas variações, outra importante característica das bombas é a possibilidade de alteração da forma e da duração do *bolus* de alimentação, utilizando-se esquemas de *bolus* estendido (onda quadrada) ou de *bolus* bifásico (onda dupla) para adequar-se à quantidade e aos tipos de alimentos ingeridos. No esquema de *bolus* estendido, uma dose constante de insulina é liberada durante algumas horas, segundo uma programação prévia, enquanto no esquema de *bolus* bifásico, há uma liberação rápida inicial com a refeição, seguida de outra dose em algumas horas. Essa dose geralmente corresponde a cerca de 50% da dose

total necessária, e os 50% restantes são liberados em *bolus* estendido, durante as horas seguintes. Essa opção previne o aumento tardio da glicose, causado por refeições mistas e com alto teor de gorduras. O *bolus* bifásico pode ajudar a manter o bom controle da glicemia quando da ingestão de alimentos como pizzas, já o *bolus* estendido pode ser uma boa opção para eventos, como festas ou churrascos. Existe um benefício adicional da contagem de proteínas e de gorduras, entretanto a complexidade do tratamento aumenta consideravelmente.

Finalmente, é importante ressaltar que, segundo trabalho de Leelathana *et al.*,¹⁴ publicado em 2017, comparando quatro fabricantes de bombas de insulina (Medtronic, Omnipod, Roche e Animas), não se verifica diferença na diminuição da hemoglobina glicada (HbA1c) entre os fabricantes, inclusive quando da comparação entre as bombas tradicionais e as *patch*.

Vantagens da terapia com bomba de infusão de insulina

As principais vantagens das bombas de insulina são a flexibilidade, permitindo ao paciente alterar a insulina basal de acordo com a necessidade e injetar *bolus* frequentes sem a exigência de injeções repetidas,¹⁵ e a redução dos episódios de hipoglicemias em geral, principalmente as severas (Tabela 3).

Tabela 3. Vantagens farmacocinéticas do SICI em relação ao uso de múltiplas doses de insulina (MDI).

Vantagens da bomba de insulina	Efeito
Uso de análogo de insulina de ação ultrarrápida	Absorção mais previsível que a das insulinas NPH e glargina ^{16,17}
Praticamente não há depósito de insulina no tecido subcutâneo	Redução da variabilidade de absorção causada pela rotação dos locais de aplicação
Utiliza-se um só local de aplicação a cada 2 a 3 dias	
Programação da liberação de insulina ao longo das 24 horas	Simulação da produção fisiológica de insulina

Vantagens da bomba de insulina	Efeito
Muito precisa, libera a quantidade exata programada, com doses mais baixas, de até 0,025 UI/h	Particularmente útil em lactentes, crianças pequenas e pacientes muito sensíveis à insulina ¹⁸
Pode ser programada para não liberar insulina por algumas horas	Melhor controle glicêmico com menos hipoglicemias graves e/ou assintomáticas ¹⁹⁻²² Melhora da qualidade de vida ²¹⁻²⁴
Menores variações glicêmicas	Redução da DTD de até 20% ^{3,5,17,24-31}

NPH: protamina neutra Hagedorn; DTD: dose total diária.

Embora administrações frequentes de insulina na forma de *bolus* se associem a melhor controle glicêmico,²³ ainda existem poucas evidências quanto aos benefícios propiciados pelo seu uso sobre complicações micro e macrovasculares.²¹ Segundo estudo do DCCT, pode-se obter ótimo controle glicêmico com múltiplas doses de insulina (MDI), mas os pacientes apresentam risco até três vezes maior de episódios de hipoglicemia severa.³² Já com o uso do SICI, principalmente relacionado com CGM, o controle glicêmico pode ser melhorado com menos episódios de hipoglicemia, inclusive as assintomáticas; desse modo, é possível obter melhora importante da qualidade de vida, aspecto de grande valor.^{12,15,17,33}

Indicações de uso do sistema de infusão

Tanto a bomba de infusão de insulina quanto a terapêutica com MDI são meios efetivos e seguros para o tratamento intensivo do diabetes, com o objetivo de chegar a níveis glicêmicos quase normais e obter melhora da qualidade de vida.^{25,27-29}

Pickup e Keen acreditavam que essa terapêutica deveria ser reservada a pacientes com problemas específicos, como

crises imprevisíveis de hipoglicemia e fenômeno do alvorecer.³³ Posteriormente, Pickup acolheu as indicações do Instituto Nacional de Excelência Clínica e de Saúde (National Institute for Health and Care Excellence, NICE),¹⁷ do Reino Unido, para o uso de SICI. O instituto indica essa terapêutica, também, para crianças com menos de 12 anos de idade ou para adultos e crianças com mais de 12 anos e HbA1c > 8,5% em uso de MDI. A Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA), por sua vez, sugere que são candidatos ao uso da bomba de insulina todos os indivíduos motivados e que aceitem assumir a responsabilidade pelo autocontrole. Outros estudos indicam que se deve considerar essa terapêutica uma alternativa viável para crianças de qualquer idade.^{31,34-36}

Estudo mais recente, comparando uma população de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) em esquema de MDI com aqueles em uso de bomba de insulina, mostrou melhores resultados de controle glicêmico na população em uso da bomba de insulina.³⁰

As Tabelas 4, 5 e 6 constituem uma compilação de *guidelines* publicados por sociedades de diabetes sobre indicações de uso da bomba de insulina.

Tabela 4. Recomendações para o uso de SICI em adultos com DM1 e DM2, conforme *guidelines*.⁸

Paciente	Organização	Recomendações
Com DM1	NICE	O uso de SICI é restrito a pacientes com mau controle glicêmico ou hipoglicemia grave quando do uso de MDI.
	SFD	O SICI deve ser considerado em pacientes que tenham: – HbA1c persistentemente elevada a despeito do tratamento intensivo com MDI; – Hipoglicemia recorrente; – Grande variabilidade glicêmica; – Necessidades variáveis de insulina; – Alergia à insulina; – Impacto negativo do uso de MDI na vida social e profissional.
Com DM2	NICE	SICI não recomendado.
	SFD	O uso de SICI está aconselhado em pacientes que apresentem: – Falha no tratamento com MDI; – Necessidades de doses muito elevadas de insulina/resistência à insulina; – Alergia à insulina.

DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; NICE: Instituto Nacional de Excelência Clínica e de Saúde (National Institute for Health and Care Excellence); SFD: Sociedade Francesa de Diabetes (Société Francophone du Diabète); SICI: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina; HbA1c: hemoglobina glicada.

Tabela 5. Recomendações para o uso de SICI em crianças com DM1, conforme *guidelines*.

Organização	Idade	Recomendações
NICE	< 12 anos	O SICI é o tratamento de opção caso o uso de MDI seja impraticável ou inapropriado.
	12 a 18 anos	Todos os pacientes nessa faixa etária devem ser submetidos a teste com MDI. O uso de SICI fica restrito a pacientes com mau controle glicêmico ou hipoglicemia grave quando do uso de MDI.
SFD	Todas as idades	O SICI deve ser considerado em pacientes que tenham: – HbA1c persistentemente elevada a despeito do tratamento intensivo com MDI; – Hipoglicemia recorrente; – Grande variabilidade glicêmica; – Necessidades variáveis de insulina; – Alergia à insulina; – Impacto negativo do uso de MDI na vida social. Em adição, o SICI é tido como a terapia de primeira linha em pacientes pediátricos nos quais o uso de MDI não seja factível por razões práticas e naqueles com: – Diabetes neonatal/início muito precoce de DM1; – Instabilidade glicêmica (crianças muito jovens); – Necessidades muito baixas de insulina, especialmente à noite (crianças muito jovens); – Hipoglicemia noturna; – Fobia de agulha e/ou dor.
IDF/ISPAD	Todas as idades	O SICI deveria estar disponível e ser considerado para pacientes pediátricos e adolescentes quando educação adequada e suporte são fornecidos; ele é bem-sucedido em crianças jovens.
<i>Consensus statement</i> (declaração de consenso)*	Todas as idades	Critérios para a consideração de SICI: – Hipoglicemia severa recorrente; – Controle glicêmico inadequado; – Grande flutuações glicêmicas (apesar da HbA1c); – Complicações microvasculares; – Fatores de risco para complicações macrovasculares; – Fatores do estilo de vida; – Distúrbios alimentares; – Fenômeno do alvorecer pronunciado; – Fobia de agulhas; – Gestação/gestação programada; – Suscetibilidade à cetose; – Atletas.

NICE: Instituto Nacional de Excelência Clínica e de Saúde; SFD: Sociedade Francesa de Diabetes; IDF: Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation); ISPAD: Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrica e do Adolescente (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes); SICI: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina; HbA1c: hemoglobina glicada; DM1: diabetes *mellitus* tipo 1.

* *Consensus statement* (declaração de consenso) da Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica (European Society for Paediatric Endocrinology, ESPE), da Sociedade Americana de Endocrinologia Pediátrica Lawson Wilkins (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, LWPEs) e da ISPAD, endossado pela Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) e pela Associação Europeia para o Estudo de Diabetes (European Association for the Study of Diabetes, EASD).²³

Tabela 6. Recomendações para o uso de SICI em gestantes, conforme *guidelines*.⁸

Paciente	Organização	Recomendações
Com DM1	NICE	Sem diferenças estatisticamente significantes entre SICI e MDI para mãe e fetos. O SICI é uma opção de tratamento nos seguintes casos: – HbA1c > 8,5%, apesar do alto grau de cuidados no tratamento com o uso de MDI; – Hipoglicemias significantes.
	SFD	Para pacientes que planejam engravidar ou que estejam grávidas, o modo de administração da insulina deve ser individualizado por análise de risco/benefício.
Com DM2	NICE	Sem diferenças estatisticamente significantes entre SICI e MDI para mãe e fetos.
	SFD	O valor terapêutico do SICI ainda não foi estabelecido.

NICE: Instituto Nacional de Excelência Clínica e de Saúde; SFD: Sociedade Francesa de Diabetes; SICI: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina; HbA1c: hemoglobina glicada.

Tendo em vista o uso constante de análogos de insulina com bomba, o Quadro 1 apresenta considerações importantes a gestantes que necessitam de insulina.

Quadro 1. Recomendações para o uso de análogos de insulina de ação ultrarrápida em gestantes, conforme *guidelines*.^{8,37-39}

- Sem evidência de efeito adverso na gestante ou no feto, tanto no caso da insulina asparte quanto no caso da lispro.
- As insulinas lispro e asparte têm vantagens em relação à insulina regular:
 - Baixo risco de hipoglicemia;
 - Baixo risco de hiperglicemias pós-prandiais;
 - Melhora do controle glicêmico geral;
 - Mais satisfação da paciente.
- As insulinas lispro e asparte trazem mais benefícios que a insulina NPH:
 - Maior flexibilidade;
 - Melhora do controle glicêmico.
- O uso de insulina glulisina não é recomendado pela falta de dados relevantes sobre a sua segurança.

NPH: protamina neutra Hagedorn.

O uso de SICI em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) permanece em discussão. Estudos têm observado benefícios relacionados com os efeitos de curta duração e a curto prazo; dentre eles, destacam-se melhora do controle glicêmico e menor risco de hipoglicemias. 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 com o uso de esquema de duas ou mais aplicações de insulina.^{21,40} Pacientes que apresentam pouca reserva de células β , em razão da longa evolução da doença (comportamento semelhante ao do DM1), ou mulheres com DM2 que engravidaram podem beneficiar-se com essa terapia.

Contraindicações ao uso do sistema de infusão

O uso de SICI está contraindicado a indivíduos que não compreendam o seu manejo ou que não tenham suporte familiar nem apoio de enfermagem para as definições de insulina basal e *bolus* e, também, para a troca dos conjuntos de infusão, dos reservatórios de insulina e das baterias.

Do mesmo modo, indivíduos que não estejam dispostos a medir glicemia capilar não são candidatos ao uso de SICI. Finalmente, a utilização não é aconselhada a indivíduos com problemas psiquiátricos ou distúrbios alimentares, como anorexia nervosa e bulimia.

Cuidados no uso da bomba de infusão

O mau funcionamento das bombas é infrequente; o evento mais comum é a obstrução parcial ou total do cateter ou da cânula, em especial quando do início de uso do equipamento ou quando da troca incorreta de cateteres e agulhas. Nas situações de mau funcionamento da bomba de insulina, deve-se utilizar prontamente insulina de ação ultrarrápida com seringa ou caneta aplicadora, antes que se desenvolva cetoacidose diabética e até que a glicemia tenha baixado a níveis seguros;⁴¹ ademais, todo o conjunto de cateter e agulha deve ser trocado. 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 de ação ultrarrápida, por caneta, nas mesmas doses e pelos mesmos cálculos de quando se utiliza a bomba, para as correções e antes das refeições.⁴

Os usuários de SICI, 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.^{6,7,21} No caso de pacientes que utilizam por muito tempo as bombas de insulina, principalmente adolescentes, observam-se esquecimento da liberação do *bolus* de insulina na refeição e/ou cálculo incorreto da quantidade de carboidrato ingerido, por estimativa errada, o que resulta em piora do controle glicêmico.²⁶

O quadro de obstrução do cateter e as omissões de *bolus* podem levar o paciente rapidamente a um quadro de cetoacidose diabética. Uma vez que ele não recebe insulina basal, a suspensão da infusão de insulina por qualquer motivo pode elevar a glicemia em pouco tempo.

Raramente se verifica lipodistrofia associada a análogos de ação ultrarrápida nos usuários de SICI.⁴⁰ Em todos os esquemas de insulinização intensiva, observou-se ganho de peso tanto nos pacientes em uso de SICI quanto naqueles que utilizam MDI.⁴ Alguns problemas verificados na utilização de SICI apresentam-se na Tabela 7.

Tabela 7. Problemas relacionados com o uso do SICI na prática clínica.

Problema/causa potencial	Consequências	Incidência/prevalência	Medidas preventivas	
Frequência inadequada de troca do <i>set</i> de infusão	Informações técnicas do produto não seguidas	Mau controle glicêmico; aumento da variabilidade glicêmica; aumento do risco de problemas no local de infusão (prurido, suor, dor e contusões)	<i>In vivo</i> (não documentada)	Troca frequente do <i>set</i> de infusão, a cada 48 a 72 horas

Problema/causa potencial	Consequências	Incidência/prevalência	Medidas preventivas	
Falha da infusão de insulina	Oclusão do <i>set</i> de infusão	Varia nos estudos: menos de uma oclusão a cada 4 semanas é situação típica	Troca do cateter a cada 72 horas; uso de análogo de insulina de ação ultrarrápida (insulinas lispro e asparte preferencialmente à glulisina)	
	Uso excessivo do cateter	Hiperglicemia com/sem cetoacidose	<i>In vivo</i> (não documentada)	
	Formação de complexos isoelétricos da insulina (fibrilas)			
	Falha da bomba	Hiperglicemia com/sem cetoacidose	Taxa de falha: 25% de bombas/ano com falha completa em 44% dos casos	Uso de bombas com alta evidência de confiabilidade
	Desconexão programada	Desconexões > 30 minutos: glicose aumenta 1 mg/dL/min de infusão interrompida		Minimização do tempo de desconexão
Desconexão não programada	Hiperglicemia com/sem cetoacidose	<i>In vivo</i> (não documentada)	Uso de bombas <i>patch</i>	
Efeitos hidrostáticos	Diminuição de 25% da infusão quando a insulina é bombeada 80 a 100 cm para cima (verticalmente)		Uso da bomba horizontalmente; utilização de cateteres curtos ou bombas <i>patch</i>	
Aumento da infusão de insulina	Redução da pressão atmosférica (durante viagens de avião) resulta na formação de bolhas	Hiperglicemia	Uso de bombas <i>patch</i>	
	Efeitos hidrostáticos	Aumento de 23% da infusão quando a insulina é bombeada 80 a 100 cm para baixo (verticalmente)	<i>In vivo</i> (não documentada)	Uso da bomba horizontalmente; utilização de cateteres curtos ou bombas <i>patch</i>
Complicações dermatológicas	Alergia aos adesivos	Diminuição do conforto	<i>In vivo</i> (não documentada)	Troca do tipo de adesivo
	Local de infusão: irritação, inflamação ou infecção	Diminuição do conforto; maior probabilidade de descontinuidade do uso de SICI	Adultos: irritação ou infecção (0,06/12 paciente/ano) Crianças: cicatriz com menos de 3 mm (94%) Eritema (66%) Nódulo subcutâneo (62%)	Troca do <i>set</i> de infusão ao menos a cada 48 a 72 horas; consideração da troca do tipo de cateter
	Lipodistrofia: lipoatrofia ou lipo-hipertrofia	Absorção imprevisível de insulina; mau controle glicêmico	Lipodistrofia: 42 a 64%	Rodízio do local do cateter

SICI: sistema de infusão contínua de insulina.

Fonte: baseada em Pozzilli *et al.*; 2016.⁸

Descontinuação do uso da bomba de infusão de insulina

Os motivos mais comuns da descontinuação do uso da bomba de infusão de insulina são inabilidade para manuseá-la, falta de suporte familiar (no caso de adolescentes),¹⁵ custos do tratamento ou distorção da imagem corporal. De acordo com Wood *et al.*,⁴² na população de adolescentes que interromperam o uso da bomba de insulina, o controle glicêmico apresentou piora em relação àqueles adolescentes que continuaram a utilizá-la.

Farmacoeconomia

Estudos de farmacoeconomia que compararam o uso de SICI com o uso de MDI verificaram que o primeiro é mais dispendioso. Trabalho recente, no Reino Unido, estimou que o SICI tem custo anual mais alto que o MDI em 1.700 libras.⁸

Assumindo que o uso de SICI diminui a HbA1c em 1,2%, em comparação com o uso de MDI, pode-se concluir que essa modalidade terapêutica não teria boa relação custo-benefício. Muitos dados disponíveis na literatura só mostram resultados a curto prazo, enfatizando a HbA1c e a diminuição do núme-

ro de hipoglicemias graves. Esses dados oferecem uma visão muito superficial do que realmente ocorre com os pacientes diabéticos.⁸ Ainda não há estudos a longo prazo que levem em consideração outras variáveis, como: complicações futuras micro e macrovasculares, custos com consultas de pronto-socorro por descompensações diabéticas, custos com internações hospitalares, custo do tratamento das complicações instaladas, dias perdidos de escola e de trabalho, bem como redução da qualidade de vida.

Os bons resultados obtidos com as novas tecnologias também geraram uma inesperada situação: os pacientes, mesmo aqueles com bom controle glicêmico, desejam utilizar as bombas de insulina. Impõe-se, portanto, uma discussão ética: a escolha do paciente *versus* os custos envolvidos nessa escolha.¹⁵ Enquanto avança a discussão sobre a abrangência de uso dessas novas tecnologias, deve-se ter em mente que seu emprego é claramente superior em algumas indicações específicas.¹⁵ Acredita-se, também, que os avanços tecnológicos devem tornar-se, aos poucos, financeiramente vantajosos, e daqui a alguns anos será possível disponibilizar essas tecnologias para grande parte da população. De forma gradativa, todos esses dados devem tornar-se disponíveis mundialmente, e as análises de seus resultados podem contribuir para a melhor distribuição dos fundos investidos em pesquisa e tratamento do diabetes.⁴³

Recomendações finais

A discussão sobre as indicações de uso da bomba de insulina deve levar em conta os custos envolvidos e a fonte pagadora desses custos.

Os Quadros 2 e 3 relacionam as indicações para o uso do SICI. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) entende que, atualmente, as novas tecnologias, mormente SICI e sistema de CGM, são o padrão-ouro do tratamento de pacientes com DM1, independentemente de outros fatores, como idade ou risco de hipoglicemia. No Brasil, é necessário pensar na otimização de gastos públicos com saúde, sem, no entanto, deixar de contribuir com o melhor tratamento.

Quadro 2. Indicações médicas para o uso de SICI.^{17,23,44}

- Pacientes com menos de 6 anos de idade;
- Gestantes e/ou mulheres com DM que planejam engravidar, sobretudo aquelas que não alcançaram controle metabólico adequado com o uso de MDI;
- Gastroparesia;
- Complicações microvasculares e/ou fatores de risco para complicações macrovasculares;
- Hipoglicemias assintomáticas;
- Hipoglicemias severas.

DM: diabetes *mellitus*; MDI: múltiplas doses de insulina.

Quadro 3. Indicações relativas para o uso de SICI.^{23,45,46}

- Pacientes menores de 12 anos de idade com mau controle glicêmico, apesar do tratamento intensivo com MDI;
- Pacientes maiores de 12 anos com dificuldade na obtenção de controle glicêmico, apesar do tratamento intensivo com MDI;
- Pacientes maiores de 12 anos com grande variabilidade glicêmica;
- Ocorrência do fenômeno do alvorecer, com níveis de glicemia de jejum > 140 a 160 mg/dL;
- Pacientes com hipoglicemias noturnas frequentes e intensas;
- Ocorrência do fenômeno do entardecer;
- Indivíduos propensos a ter cetose;
- Grandes variações da rotina diária;
- Adolescentes com transtornos alimentares;
- Pacientes com dificuldade para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia;
- Desejo de um estilo de vida mais flexível;
- Atletas profissionais ou que participam de competições;
- Qualquer indivíduo motivado que deseje o autocontrole.

MDI: múltiplas doses de insulina.

Quadro 4. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Tanto o SICI 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 a melhora da qualidade de vida.	B
O tratamento do DM com SICI é efetivo e seguro, resultando em melhor controle metabólico, menor risco de hipoglicemias e menores variações glicêmicas, bem como proporcionando um estilo de vida mais livre e de qualidade.	B
Dentre as vantagens do uso de SICI, em comparação à 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
As insulinas de ação ultrarrápida apresentam melhores resultados que a insulina regular, com menores taxas de hipoglicemia, melhores valores de glicemia pós-prandial e menos ganho de peso.	B
Deve-se considerar o uso de SICI uma alternativa viável para crianças de qualquer idade.	D

SICI: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina; DM: diabetes *mellitus*; NPH: protamina neutra Hagedorn.

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. Minicucci WJ. Uso de bomba de infusão subcutânea de insulina e suas indicações. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(2):340-8.
2. Saudek CD. Novel forms of insulin delivery. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26(3):599-610.
3. American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care.* 2004;27(Suppl 1):S110.

4. Minicucci W, Alves STF, Araújo LR, Pimazoni-Netto A. Posicionamento oficial SBD no 6: o papel da bomba de insulina nas estratégias de tratamento do diabetes. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2007.
5. Pickup J. Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring: Oxford Diabetes Library. Oxford, UK: Oxford University Press; 2009.
6. Tamborlane WV, Sikes KA, Steffen AT, Weinzimer SA. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children with type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract.* 2006;74(Suppl 2):S112-5.
7. 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.
8. 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.* 2016;32(1):21-39.
9. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H 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.
10. Renner R, Pfutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. 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.
11. Schmauss S, König A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabet Med.* 1998;15(3):247-9.
12. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century: strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes. *Postgrad Med.* 2002;111(5):69-77.
13. King A B, Kuroda A, Matsuhisa M, Hobbs T. A review of insulin-dosing formulas for continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) for adults with type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016;16(9):83.
14. Leelarathna L, Roberts SA, Hindle A, Markakis K, Alam T, Chapman A et al. Comparison of different insulin pump makes under routine care conditions in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2017;34(10):1372-9.
15. Joshi M, Choudhary P. Multiple daily injections OR insulin pump therapy: choosing the best option for your patient: an evidence-based approach. *Curr Diab Rep.* 2015;15(10):81.
16. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Blinder C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia.* 1983;24(5):326-9.
17. 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;25(3):593-8.
18. Ackermann RT, Wallia A, Kang R, Cooper A, Prospect TA, Sandy LG et al. Comparative effectiveness and cost of insulin pump therapy for diabetes. *Am J Manag Care.* 2017;23(6):353-9.
19. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. 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.
20. Kanc K, Janssen MM, Keulen ET, Jacobs MA, Popp-Snijders C, Snoek FJ 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.
21. Attali JR. CSII in type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract.* 2006;74(Suppl 2):S116-8.
22. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes.* 2006;7(1):25-31.
23. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F; European Society for Pediatric Endocrinology et al. 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.
24. Danne T, von Schütz W, Lange K, Nestoris C, Datz N, Kordonouri O. Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents: the Hannover recipe. *Pediatr Diabetes.* 2006;7(Suppl 4):25-31.
25. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P 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.
26. Burdick J, Chase HP, Slover RH, Knievel K, Scrimgeour L, Maniatis AK et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):e221-4.
27. American Diabetes Association. Intensive treatment of diabetic patient. *Clin Pract Rec.* 2003.
28. Pickup JC. Is insulin pump treatment justifiable? In: Gill G, Pickup J, Gareth WG, editors. *Difficult diabetes.* Oxford, UK: Blackwell Science; 2001. p. 205-21.
29. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1079-87.
30. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(4):311-20.
31. Olinder AL, Kernell A, Smide B. Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2006;7(5):284-8.
32. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial: the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* 1997;46(2):271-86.
33. Bode B. Insulin pump therapy. In: Lebovitz HE, editor. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders.* 4th ed. [S.l.]: American Diabetes Association; 2004. p. 224-31.
34. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S, Devoe D, Pitukcheewanont P. View 2: insulin therapy in young children with diabetes. *Annu Rev Diabetes.* 2002;155-60.
35. Eugster EA, Francis G; Lawson-Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Position statement: continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2006;118(4):e1244-9.

36. 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):CD005542.
37. European Medicines Agency. Apidra: insulin glulisine [Internet]. 2017 Jul 20 [accessed 2017 Oct 10]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000557/human_med_000648.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
38. European Medicines Agency. NovoRapid SmPC 2014 [Internet]. [accessed 2014 May 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000258/huan_med_000935.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
39. European Medicines Agency. Humalog: insulin lispro [Internet]. 2017 Apr 5 [accessed 2017 Oct 10]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000088/human_med_000820.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
40. 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.
41. Walsh J, Roberts R. *Pumping insulin*. 3rd ed. San Diego: TorreyPines; 2000.
42. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LM. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2355-60.
43. Commissariat PV, Boyle CT, Miller KM, Mantravadi MG, DeSalvo DJ, Tamborlane WV et al. Insulin pump use in young children with type 1 diabetes: sociodemographic factors and parent reported barriers. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(6):363-9.
44. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2006;7(Suppl 4):32-8.
45. Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Creyer PE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetic patients with hypoglycemic unawareness. *Diabetes Nutr Metabol Clin Exp.* 1991;4(1):41-3.
46. Parkner T, Møller MK, Chen JW, Laursen T, Jørgensen C, Smedegaard JS et al. Overnight CSII as supplement to oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(7):556-63.

Monitorização contínua de glicose no diabetes *mellitus* tipos 1 e 2

Introdução

A monitorização contínua de glicose (*continuous glucose monitoring*, CGM) possibilita medir a concentração de glicose no líquido intersticial em curtos intervalos de tempo, apresentando curvas contínuas para avaliação. Com a medição contínua, identificam-se os níveis atuais de glicose, assim como as tendências futuras de aumento, estabilidade ou queda. O sistema funciona pela aplicação de um pequeno sensor de espessura capilar no tecido subcutâneo, o qual transmite as informações para um aparelho monitor. Essas informações podem ser lidas em tempo real ou transferidas posteriormente para um computador.

O sensor é implantado de maneira quase sempre indolor, por meio de um aplicador específico. O filamento do sensor tem espessura capilar e contém glicose oxidase. A glicose difunde-se por uma membrana para alcançar a camada com a enzima, que converte a concentração de glicose em um sinal eletrônico diretamente proporcional a ela.

Além do valor absoluto de glicose intersticial, o indivíduo que realiza CGM observa setas de tendência, que indicam se a glicose está subindo ou caindo. A seta de estabilidade denota alteração da glicose intersticial em velocidade inferior a 1 mg/dL/min. As setas de subida ou descida lenta indicam alteração da glicose em velocidade entre 1 e 2 mg/dL/min. As setas de subida ou descida rápida, finalmente, indicam alteração da glicose em velocidade superior a 2 mg/dL/min.

Os sensores disponíveis no mercado brasileiro devem ser trocados a cada 3 dias (Medtronic Sof-Sensor®), 6 dias (Medtronic Enlite®) ou 14 dias (FreeStyle® Libre). Os modelos Enlite® e FreeStyle® Libre são pequenos, finos, precisos e têm inserção em 90°, fatores que aumentam a adesão ao tratamento.^{1,2} Nos modelos da empresa Medtronic, a medida da glicose é feita a cada 10 segundos e as médias são armazenadas a cada 5 minutos, o que totaliza 288 médias ao dia. No FreeStyle® Libre, as medidas ocorrem a cada 1 minuto e as médias são armazenadas a cada 15 minutos, totalizando 96 médias diárias. Nos equipamentos-padrão de CGM, ocorre um atraso de 10 a 15 minutos da glicose intersticial em relação à glicose capilar (*lag time*). Para manter a acurácia, são necessárias duas a quatro calibrações ao dia pela glicemia capilar.¹ O sistema FreeStyle® Libre é calibrado de fábrica e não necessita de calibrações adicionais pelo usuário. O *lag time* é parcialmente corrigido pelo seu *software*, atingindo uma média de 4,5 minutos.²

Recentemente, houve importante melhora da acurácia dos sensores de glicose.³⁻⁶ Apesar disso, diferenças entre os diver-

sos métodos (glicemia capilar, glicose intersticial e método de referência laboratorial) ainda existem e são clinicamente relevantes. Há diversos parâmetros de medidas de acurácia para as glicemias capilar e intersticial. Um dos mais utilizados é o *mean absolute relative difference* (MARD), que consiste na média das diferenças absolutas, sempre em relação percentual à medida real de controle. Em outras palavras, o MARD é a média aritmética das diferenças percentuais de modo absoluto, ou seja, sem sinal positivo ou negativo.⁷

Os melhores sensores apresentam acurácia medida pelo MARD em torno de 10%.⁸ Essa acurácia equipara-se à dos bons glicosímetros disponíveis no mercado nacional. Dessa forma, muitos indivíduos que realizam CGM percebem que têm informações suficientes, bem como acurácia e confiabilidade, para utilizar o sistema a fim de promover ajustes nas dosagens de insulina com base em seus dados isoladamente.^{9,10}

As informações obtidas por CGM podem reduzir o tempo de exposição à hiperglicemia, prevenir hipoglicemias, diminuir amplas flutuações glicêmicas e, principalmente, modificar o comportamento dos pacientes.^{11,12}

Possibilidades de monitorização contínua de glicose

Monitorização profissional (cega)

O termo “cego” aplica-se ao exame de monitorização contínua em que o paciente não tem acesso ao valor de glicose medido em tempo real. Após a coleta dos dados, que pode durar de 3 a 14 dias, o equipamento cego é lido por um *software*, sendo os dados de glicose intersticial analisados de forma retrospectiva. O único dispositivo para CGM profissional disponível no mercado brasileiro é o iPro2® da Medtronic, que, por meio do sensor Enlite®, capta os dados de até 6 dias consecutivos. O equipamento FreeStyle® Libre Pro, com sensor que dispensa calibração e armazena dados cegos de até 14 dias seguidos, deve estar disponível em breve no mercado brasileiro.

Poucos estudos reportaram benefícios do uso em curto prazo (3 a 5 dias) de dispositivo para CGM profissional.^{13,14} Outros estudos não conseguiram demonstrar esse benefício.^{14,15} Diversos autores avaliaram que o tempo mínimo para a obtenção de um padrão estável e reprodutível das curvas glicêmicas fica em torno de 12 a 15 dias.¹⁶⁻¹⁹ Dessa

forma, clínicos e pesquisadores devem ter cautela ao interpretar resultados retrospectivos de CGM com menos de 14 dias de dados.²⁰

Existem duas principais aplicações para a CGM profissional. A primeira é o uso diagnóstico, simulando um “holter da glicose”, em que o paciente não pode interferir no resultado do exame por não ter conhecimento em tempo real dos seus valores. Após a leitura dos dados, o médico procede a uma conduta terapêutica. É possível observar as variações diárias de glicose e avaliar o efeito de medicações, insulina, exercícios, sono e alimentação do paciente sobre os níveis de glicose. Níveis discrepantes entre as glicemias capilares e a hemoglobina glicada (HbA1c) podem requerer CGM profissional. Algumas investigações de hipoglicemia (insulinoma, hipoglicemia reativa etc.) também podem beneficiar-se com CGM profissional. Outra aplicação de CGM profissional é a pesquisa clínica. Trata-se de uma ferramenta importante para avaliar a farmacodinâmica das medicações.²⁰ Com ela, é possível analisar o efeito de determinada terapia ou comparar o efeito de duas ou mais terapias sobre alguns aspectos, como médias glicêmicas, variabilidade glicêmica, tempos em hiper e hipoglicemia, tempo no alvo, hipoglicemia noturna, fenômeno do alvorecer e hiperglicemias de rebote.

Monitorização em tempo real

A monitorização em tempo real (*real-time continuous glucose monitoring*, RT-CGM) é a modalidade de CGM em que o usuário pode verificar em tempo real o valor de sua glicose, assim como observar as tendências de variação. Os resultados do sensor são apresentados em um pequeno monitor ou leitor. Essa forma de monitorização permite ao paciente tomar condutas em tempo real para evitar extremos de hiper ou hipoglicemias, melhorando de maneira consistente o seu controle glicêmico. O dispositivo de RT-CGM pode emitir alarmes pré-programados para avisar o paciente quando algum dos extremos for atingido.

O sistema de CGM da Medtronic, Guardian® REAL-Time, oferece a funcionalidade de RT-CGM. Outro sistema – não disponível no Brasil – é o Dexcom G5®, com o qual é possível compartilhar informações de CGM na nuvem de dados da internet, permitindo a visualização de outras pessoas e de profissionais de saúde em tempo real, por meio de um aplicativo para *smartphone*. O uso do Dexcom G5® é aprovado nos Estados Unidos da América para fins de ajuste da dose de insulina, tornando prática a vida de pais e cuidadores, que podem monitorar os níveis de glicose de indivíduos com diabetes a distância.

Há evidência considerável, baseada em estudos randomizados, sobre a melhora do controle glicêmico quando da realização de RT-CGM, ocorrendo de forma equivalente em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), tanto usuários do sistema de infusão contínua de insulina (SICI) quanto aqueles em uso de múltiplas doses de insulina (MDI), e em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em insulino-terapia intensiva.²¹⁻²⁷

Monitorização em sistema *flash*

A monitorização de glicose em sistema *flash* (*flash glucose monitoring*, FGM) é realizada, atualmente, pelo equipamento FreeStyle® Libre, único disponível no Brasil (desde 2016). Trata-se de um sensor de glicose que pretende substituir as medidas de glicemia capilar, com uma tecnologia que utiliza glicose oxidase e complexos de ósmio para evitar interferência de oxigênio; por isso, não requer calibração por glicemia capilar. Apresenta excelentes acurácia e precisão (MARD ≈ 10%), e cada sensor está apto a funcionar durante 14 dias. Para leitura da glicose intersticial, basta passar o leitor sobre o sensor. É possível realizar uma leitura atualizada a cada minuto. Recomenda-se colocar o sensor na parte posterior do braço. Os dados obtidos são transferidos para um computador por *software* específico que gera um gráfico do perfil glicêmico ambulatorial (*ambulatory glucose profile*, AGP).

O sistema *flash* de monitorização (FreeStyle® Libre) pode ser considerado uma forma de RT-CGM, apesar de não emitir alarme sonoro. Nele, o usuário sabe o valor e a tendência de glicose apenas passando o leitor sobre o sensor, o que pode ser feito múltiplas vezes ao dia, com atualizações a cada minuto.

Suas principais limitações são o *lag time*, em torno de 5 minutos, e as discrepâncias que podem ocorrer entre os valores de glicose intersticial nos momentos de hipoglicemia e de queda ou aumento abruptos da glicose intersticial, de acordo com as setas de tendência. Nessas situações específicas, recomenda-se medir a glicemia capilar, caso se trate de um momento de tomada de decisão pelo paciente. Alguns usuários relatam falta de acurácia do sensor nas primeiras horas de uso, o que não costuma persistir nos dias subsequentes.

Monitorização com sensor acoplado à bomba de insulina

No Brasil, a bomba de insulina da Medtronic, Paradigm® 722, apresenta a funcionalidade de monitorização com sensor acoplado à bomba de insulina (*sensor-augmented pump*, SAP). Os dados do sensor são mostrados e atualizados na tela da bomba de insulina a cada 5 minutos, enquanto as setas de tendência indicam o sentido da glicose intersticial. Os alarmes de hiper e hipoglicemia são programáveis e possibilitam ao usuário tomar condutas para evitar extremos de uma ou de outra.

O monitoramento da glicemia capilar continua recomendado aos usuários de dispositivos de CGM quando da necessidade de tomada de decisão, para que se possa gerenciar hiper ou hipoglicemia, principalmente essa última, nos momentos em que a seta de tendência indicar subida ou queda rápidas ou em que houver incompatibilidade entre os sintomas do paciente e o valor de glicose apresentado no monitor.

O estudo *Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3 Trial* (STAR 3) demonstrou redução significativa da HbA1c em pacientes com DM1, adultos e pediátricos, que utilizaram o sistema acoplado à bomba de insulina (RT-CGM), em comparação com pacientes em uso de MDI sem sensor.²⁸

Monitorização com sensor acoplado aos sistemas de alça fechada (*closed-loop*)

Suspensão por hipoglicemia

O sistema de suspensão por hipoglicemia (*low-glucose suspend*, LGS) assemelha-se ao SAP por emitir um alarme no momento em que se atinge o limite de hipoglicemia. Adicionalmente, se o alarme não for ouvido pelo paciente, ou se os níveis de glicose não retornarem aos valores normais, o sistema suspende a infusão de insulina pela bomba. Esse algoritmo simples reduz significativamente o risco de hipoglicemia noturna. Há redução de 38% da área sob a curva abaixo de 70 mg/dL, de 25% do tempo em que o paciente permanece na faixa de 51 a 70 mg/dL e de mais de 50% do tempo de glicose \leq 50 mg/dL. Não ocorrem alterações da HbA1c, apesar da diminuição das hipoglicemias, assim como não há redução do tempo em hiperglicemia, quando se compara esse sistema ao SAP.²⁹⁻³¹ O equipamento da Medtronic, Paradigm® Veo™, é o único disponível com essa funcionalidade.

Suspensão por predição de hipoglicemia

A modalidade de suspensão por predição de hipoglicemia (*predictive LGS*), a exemplo da LGS, usa a tecnologia de sensor de CGM acoplado à bomba de insulina, a fim de interromper a infusão de insulina e impedir o desenvolvimento de hipoglicemia. Nesse caso, o algoritmo é mais complexo que o do sistema LGS; pelos seus cálculos, ele prediz que o limite de hipoglicemia será atingido. Com esse algoritmo preditivo, a infusão de insulina é interrompida 30 minutos antes que se alcance o limiar de hipoglicemia. Esse sistema é representado pelo 640G®, da Medtronic, sendo efetivo em reduzir o número e a duração dos episódios de hipoglicemia em todas as faixas etárias, em comparação com o sistema LGS.^{32,33}

Sistema híbrido de alça fechada

No sistema híbrido de alça fechada (*hybrid closed-loop*, HCL), o algoritmo complexo em alça fechada utiliza a tecnologia de CGM para controlar automaticamente a glicose no período noturno e entre as refeições. O usuário controla apenas o seu *bolus* pré-refeição, da mesma forma feita nos sistemas de alça aberta. Estudos com o sistema HCL demonstraram aumento consistente do tempo em que os pacientes passam no intervalo-alvo (porcentagem de tempo no alvo), além de redução do tempo em hiperglicemia e do tempo em hipoglicemia.^{34,35} O dispositivo 670G®, da Medtronic, é o primeiro sistema HCL a ser lançado mundialmente, estando disponível no Chile e nos Estados Unidos da América no ano de 2017.

Sistemas de alça fechada automáticos para infusão de um ou dois hormônios

Esses sistemas de alça fechada (*closed-loop systems*, CLS), com infusão automática de hormônios, ainda não estão disponíveis comercialmente. Controlam automaticamente os ní-

veis de glicose, sem a necessidade de interferência do usuário. O objetivo dos sistemas é fornecer uma tecnologia do tipo “use e esqueça”, em que o algoritmo complexo utiliza os dados de CGM para regular de modo automático a infusão de insulina (sistema de um hormônio) ou de insulina e glucagon (sistema de dois hormônios), sem a intervenção do paciente. Os resultados preliminares de uso de CLS são bastante promissores, reduzindo de maneira significativa o tempo nas faixas de hiper e hipoglicemia, bem como aumentando o tempo no alvo.³⁶⁻³⁹

Sistemas independentes

Nem todos os sistemas são desenvolvidos em indústrias ou universidades. Deve-se reconhecer, por exemplo, a importante contribuição da comunidade *#we are not waiting*, que desenvolveu o Nightscout para compartilhamento e monitoramento remoto dos níveis de glicose obtidos por RT-CGM. A comunidade trabalha no desenvolvimento de um sistema de pâncreas artificial de acesso livre (OpenAPS).^{40,41}

Habilidades e cuidados necessários ao usuário de monitorização contínua de glicose⁴²

Antes da monitorização

O paciente deve:

- Usar o dispositivo de CGM e supervisionar o seu funcionamento (especialmente se acoplado à bomba de infusão);
- Interagir com os dados, a fim de fazer ajustes no tratamento e avaliar seus padrões de comportamento e de autocuidado.

O médico deve:

- Estabelecer um programa de educação em diabetes com equipe multiprofissional ou, alternativamente, conduzir um processo de educação e treinamento que enfatize as habilidades necessárias ao uso da tecnologia, com o suporte de consultores da indústria de equipamentos;
- Avaliar as dificuldades do paciente em operar o sistema, em razão de mudanças cognitivas, físicas, relacionadas com a idade ou com qualquer outra questão que possa influenciar o acesso ao dispositivo, como fatores econômicos ou aspectos ligados ao sistema de saúde, prejudicando a adesão e o uso adequado da tecnologia;
- Estar capacitado, ou ter uma equipe capacitada, a fazer o *download* dos dados gerados pelo dispositivo;
- Auxiliar o paciente a preencher relatórios e documentos burocráticos, eventualmente necessários para acesso aos recursos no serviço público ou nas operadoras de saúde.

Antes de instituir o uso de um sistema de CGM (especialmente se acoplado ao SICI), devem-se reforçar alguns conceitos ao paciente, como o fato de o dispositivo não substituir totalmente a glicemia capilar. É importante, também, abordar aspectos sobre comportamento e autocuidado.

Ao iniciar a monitorização

O médico deve:

- Avaliar o conhecimento do paciente acerca dos componentes do sistema: receptor, sensor e transmissor;
- Esclarecer o paciente sobre a interpretação dos dados do sistema de CGM e sobre as suas diferenças em relação aos dados de glicemia capilar;
- Estar capacitado a usar as informações sobre tendência de glicose para fazer ajustes nas doses de insulina;
- Reforçar ao paciente a importância da medida de glicemia capilar para calibrar o sistema (para sistemas que não necessitam de calibração, sanar dúvidas relativas);
- Salientar os cuidados referentes ao sítio de aplicação do sensor;
- Esclarecer o paciente sobre a configuração dos alarmes, a fim de otimizar o uso do dispositivo, minimizando incômodos.

Em geral, deve-se atentar, principalmente, aos alertas de queda da glicose. Recomenda-se que os alertas de aumento dos níveis sejam inicialmente desligados ou programados para acionamento em caso de níveis acima do alvo, a fim de não gerar estresse ao usuário, ainda em adaptação com a tecnologia.

Anualmente, ou sempre que houver atualização (*upgrade*) de tecnologia, deve-se reforçar a necessidade de automonitorização com glicemia capilar para calibração (ou confirmar essa exigência, em caso de dúvida), assim como lembrar com o paciente os cuidados locais no sítio de inserção do sensor.^{11,43}

Indicações para o uso de monitorização contínua de glicose

Diabetes mellitus tipo 1

Recomenda-se CGM para pacientes adultos com DM1, especialmente nos casos de história de hipoglicemia grave e hipoglicemia assintomática, assim como para auxiliar na correção das hiperglicemias. É importante orientar o usuário sobre inserção, calibração e interpretação dos dados em tempo real.

Adultos com hemoglobina glicada acima do alvo e que estejam dispostos e aptos a fazer monitorização de glicose diariamente

Estudos como o da Fundação para Pesquisa em Diabetes Juvenil (Juvenile Diabetes Research Foundation, JDRF), entre outros, mostraram que, em adultos com HbA1c > 7%, o controle da glicose pela HbA1c teve redução mais significativa naqueles que usaram sistema de RT-CGM do que naqueles que fizeram monitorização por glicemia capilar. A diferença foi em torno de 0,5%, não tendo sido acompanhada por aumento da incidência de hipoglicemia.⁴⁴⁻⁴⁶ O benefício encontrado no estudo foi mantido nos 6 meses observacionais seguintes, mesmo com a quantidade reduzida de consultas de

acompanhamento, havendo cada vez menos hipoglicemias com a continuidade da CGM. A redução da HbA1c foi semelhante entre aqueles em uso de bomba de insulina e aqueles em uso de insulina em múltiplas aplicações diárias.⁴⁷

Adultos com diabetes bem controlado e que estejam dispostos e aptos a fazer monitorização de glicose diariamente

A realização de RT-CGM pode reduzir a frequência de hipoglicemia em relação ao que se verifica no monitoramento com glicemia capilar, em pacientes com HbA1c < 7%, com manutenção do controle glicêmico e benefícios em longo prazo. Praticamente todos os indicadores de controle glicêmico favoreceram os grupos que fizeram CGM, incluindo menor tempo de glicemia abaixo de 60 mg/dL, maior tempo de glicemia entre 71 e 180 mg/dL, entre outros aspectos.^{47,48} A melhora progressiva dos resultados, com o tempo, reforça a importância da educação e do treinamento para o bom uso dos dispositivos de CGM. Em pacientes adultos com bom controle, CGM pode diminuir o tempo em hipoglicemia em até 50%.⁴⁹

Crianças e adolescentes

Em crianças e adolescentes com DM1, recomenda-se CGM nas seguintes situações:⁵⁰

- Realização de muitas medições de glicemia capilar;
- Episódios de hipoglicemia grave;
- Hipoglicemia não reconhecida, especialmente em crianças mais novas;
- Hipoglicemias noturnas;
- Grande variabilidade das medidas de glicose, independentemente da HbA1c;
- Controle glicêmico subótimo, com HbA1c acima do alvo;
- HbA1c no alvo, mas com o objetivo de manter glicemias adequadas, minimizando o risco de hipoglicemias.

Crianças e adolescentes não são tão persistentes quanto os adultos no uso de dispositivos de CGM. Assim, é fundamental reforçar aspectos educativos e motivacionais para o uso da tecnologia, com mais treinamento, assim como com acompanhamento clínico mais frequente, assegurando o convívio bem-sucedido dessa população com a tecnologia.

Diabetes mellitus tipo 2

Apesar de a quantidade de indivíduos com DM2 ser muito maior, os dados a respeito das vantagens da CGM nessa população são menos claros. Enquanto a HbA1c é um marcador estabelecido para as complicações do DM2, permanecendo como o padrão-ouro na avaliação do controle glicêmico, a CGM pode ser útil na definição de terapias personalizadas, para uma medicina de precisão.⁵¹

As recomendações apresentadas a seguir baseiam-se em três estudos clínicos randomizados e em outro estudo menor com resultados similares, além de uma revisão de literatura, os quais indicam que CGM e CGM em sistema *flash* são altamente aplicáveis ao cuidado de pacientes com

DM2, não apenas para promover reduções de HbA1c, como também para identificar episódios hipoglicêmicos, que não seriam revelados por glicemia capilar, e para gerenciar a variabilidade glicêmica.⁵²⁻⁵⁴

As evidências em DM2 estão divididas conforme a terapia aplicada: pacientes com DM2 que utilizam insulino-terapia basal-*bolus* e pacientes que recebem medicamentos antidiabéticos, com ou sem insulina basal. A monitorização no DM2 pode ser contínua (RT-CGM) ou intermitente por curtos períodos (CGM profissional ou CGM em sistema *flash*).

Indivíduos em uso de múltiplas doses de insulina ou de bomba de insulina

Pelas muitas características similares quanto à instabilidade glicêmica e à alta variabilidade, a maioria dos pacientes com DM2 em uso de MDI pode beneficiar-se com a CGM, da mesma forma que os pacientes com DM1. Pacientes com DM2 e hipoglicemias severas frequentes ou com falta de percepção das hipoglicemias também são bons candidatos ao uso de dispositivo para CGM, assim com pacientes com DM1.⁵¹

As sociedades norte-americanas de endocrinologia e de diabetes posicionam-se da seguinte forma: a Endocrine Society recomenda o uso intermitente e de curto prazo de CGM em pacientes não usuários de insulina em *bolus*;⁵⁵ a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) determina que a CGM pode ser útil em pacientes com falta de percepção da hipoglicemia e com hiperglicemias não reconhecidas, bem como em pacientes de risco para hipoglicemia e naqueles em MDI, independentemente do tipo de diabetes;⁷ a Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA), em seus padrões de cuidados médicos de 2017, recomenda CGM a todos os pacientes com diabetes em falta de percepção da hipoglicemia e com hipoglicemias frequentes.⁵⁶

O estudo randomizado *Daily Injections and Continuous Glucose Monitoring in Diabetes* (DIAMOND), com duração de 6 meses, comparou o uso de RT-CGM com a automonitorização de glicose sanguínea (*self-monitoring of blood glucose*, SMBG) para otimizar o controle glicêmico em indivíduos com DM1 e DM2 em uso de múltiplas injeções de insulina. Pacientes com DM2, em MDI, que utilizaram o sistema *flash* de CGM tiveram redução superior a 50% do risco de hipoglicemia, quando comparados a pacientes usuários de glicosímetros que realizaram apenas a glicemia capilar (*blood glucose monitoring*, BGM). Houve redução de 90% do número de testes de glicemia capilar, com média de 8,3 escaneamentos ao dia, além de significativa melhora dos parâmetros de qualidade de vida.²⁷

Indivíduos que não usam insulina prandial

Vigersky *et al.*⁵⁴ conduziram um estudo clínico randomizado que incluiu 100 pacientes com DM2 que não usavam insulina prandial;⁵⁴ no lugar, faziam diversas terapias, incluindo

dieta e exercício ou, ainda, várias combinações de medicações antidiabéticas, como insulina basal. Os pacientes foram randomizados para receber de forma intermitente o RT-CGM por 12 semanas (2 semanas com CGM e 1 semana sem até completar as 12 semanas) e, então, comparados com o grupo em medição da glicemia capilar (SMBG, quatro vezes ao dia). A redução de HbA1c foi significativamente maior em todos os grupos de pacientes em CGM, independentemente do tratamento de base do DM2. A queda dos níveis de HbA1c ocorreu sem intensificação do tratamento e sem aumento da incidência de hipoglicemias, sugerindo que um dos principais benefícios da RT-CGM no DM2 é a modificação de comportamentos e do estilo de vida. Outros estudos também corroboram a proposta de que CGM intermitente e por curtos períodos é efetiva em promover melhora significativa da HbA1c em pacientes com DM2 que não estejam em uso de insulina prandial, com HbA1c inicial > 7%.^{52,53,57}

Quando o objetivo é apenas diagnóstico, o paciente não precisa adquirir os equipamentos para realização de RT-CGM, CGM profissional ou CGM por sistema *flash*, podendo realizar a instalação em serviços de saúde ou clínicas habilitadas, retornando após 3, 6 ou 14 dias para retirada do aparelho, bem como para leitura e interpretação dos dados, com subsequente ajuste terapêutico.

Os sistemas de RT-CGM e *flash* de CGM podem induzir melhorias no estilo de vida (dieta e atividade física), auxiliar no ajuste da terapia e promover benefícios no controle glicêmico superiores aos observados na medição de glicemia capilar.⁵⁷

Gestação

Os benefícios da CGM em mulheres grávidas e com diabetes prévio ainda não estão bem claros. O sistema de CGM em uso na gravidez pode ser uma ferramenta educacional, avaliando a resposta glicêmica aos alimentos e os padrões de glicemia para ajuste do tratamento, e um recurso auxiliar, analisando hipo ou hiperglicemia noturna, assim como hiperglicemia pós-prandial.⁵⁸

Atividade física em pacientes com diabetes

As informações sobre glicemia em tempo real, assim como sobre tendência da glicose, podem ser úteis para prevenir hipoglicemias durante a prática de exercícios. Dispositivo de CGM acoplado a SAP, por sua vez, pode oferecer proteção adicional contra hipoglicemias no exercício físico. Apesar disso, ainda existem controvérsias com relação à acurácia do sensor durante as atividades. Alguns estudos indicam melhor identificação de hipoglicemias assintomáticas com o uso do sistema de CGM; outros sugerem prejuízo da acurácia e dificuldade de adesão ao sensor, por problemas de adesividade durante o exercício físico e irritações de pele. Assim, embora o sistema de CGM seja uma importante ferramenta no acompanhamento das tendências de glicose durante o exercício, prevenindo hipoglicemias pós-exercício, não deve, ainda, substituir totalmente a glicemia capilar.⁵⁹⁻⁶³

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
CGM profissional beneficia o controle glicêmico de pacientes com DM1 e DM2.	B
O tempo recomendado de uso do dispositivo de CGM profissional, para uma análise confiável e reprodutível, é de 14 dias.	A
CGM profissional tem aplicabilidade na pesquisa clínica, para o estudo da farmacodinâmica de medicações e dos efeitos de terapias.	B
Os sistemas de RT-CGM e <i>flash</i> de CGM melhoram a qualidade do controle glicêmico em pacientes com DM1 em uso de bomba de insulina (SICl).	A
Os sistemas de RT-CGM e <i>flash</i> de CGM melhoram a qualidade do controle glicêmico em pacientes com DM1 em uso de MDI.	A
CGM realizada por sistema LGS reduz significativamente o tempo em hipoglicemia de pacientes com DM1.	A
O sistema <i>predictive</i> LGS, com sensor de CGM acoplado, é mais eficaz que o sistema LGS na redução do número e da duração de episódios de hipoglicemia em pacientes com DM1.	A
Os sistemas de RT-CGM e <i>flash</i> de CGM podem melhorar a qualidade do controle glicêmico em pacientes com DM2 em uso de MDI.	A
Os sistemas de RT-CGM e <i>flash</i> de CGM podem contribuir para a redução de episódios de hipoglicemia severa e de hipoglicemia assintomática em pacientes com DM2 e histórico prévio dessas ocorrências.	B
O uso intermitente, e por curtos períodos, dos sistemas de RT-CGM e <i>flash</i> de CGM é útil em pacientes com DM2 que não estejam em tratamento basal- <i>bolus</i> e apresentem HbA1c > 7%.	B
O uso de dispositivo de CGM na atividade física, apesar de controvérsias sobre a sua acurácia, pode ajudar a identificar episódios de hipoglicemia assintomática ou hipoglicemia após o exercício.	B

CGM: monitorização contínua de glicose; DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; RT-CGM: monitorização contínua de glicose em tempo real; SICl: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina; LGS: suspensão por hipoglicemia; *predictive* LGS: suspensão por predição de hipoglicemia; HbA1c: hemoglobina glicada.

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

- Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, Cooper KA, Raghavendhar G, Lee SW et al. Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with guardian and Veo calibration algorithms. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(3):225-31.
- Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(11):787-94.
- Bonora B, Maran A, Ciciliot S, Avogaro A, Fadini GP. Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1391-9.
- Laffel L. Improved accuracy of continuous glucose monitoring systems in pediatric patients with diabetes mellitus: results from two studies. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(Suppl 2):S223-33.
- Bailey TS, Ahmann A, Brazg R, Christiansen M, Garg S, Watkins E et al. Accuracy and acceptability of the 6-day Enlite continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(5):277-83.
- Damiano ER, El-Khatib FH, Zheng H, Nathan DM, Russell SJ. A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors. *Diabetes Care.* 2013;36(2):251-9.
- Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanovic L et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 outpatient glucose monitoring consensus statement. *Endocr Pract.* 2016;22(2):231-62.
- Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(3):177-86.
- Pettus J, Edelman SV. Recommendations for using real-time continuous glucose monitoring (rtCGM) data for insulin adjustments in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(1):138-47.
- Edelman SV. Regulation catches up to reality. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(1):160-4.
- Gilliam LK, Hirsch IB. Practical aspects of real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(Suppl 1):S75-82.
- Fabiato K, Buse J, Duclos M, Largay J, Izlar C, O'Connell T et al. Clinical experience with continuous glucose monitoring in adults. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(Suppl 1):S93-103.
- Gehlaut RR, Dogbey GY, Schwartz FL, Marling CR, Shubrook JH. Hypoglycemia in type 2 diabetes – more common than you think: a continuous glucose monitoring study. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(5):999-1005.
- Leinung M, Nardacci E, Patel N, Bettadahalli S, Paika K, Thompson S. Benefits of short-term professional continuous glucose monitoring in clinical practice. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(9):744-7.
- Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw A. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring.

- toring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5:39.
16. Neylon OM, Baghurst PA, Cameron FJ. The minimum duration of sensor data from which glycemic variability can be consistently assessed. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(2):273-6.
 17. Xing D, Kollman C, Beck RW, Tamborlane WV, Laffel L, Buckingham BA et al. Optimal sampling intervals to assess long-term glycemic control using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(3):351-8.
 18. Mazze RS, Strock E, Borgman S, Wesley D, Stout P, Racchini J. Evaluating the accuracy, reliability, and clinical applicability of continuous glucose monitoring (CGM): is CGM ready for real time? *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(1):11-8.
 19. Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenstal R et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(3):149-59.
 20. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(Suppl 3):S25-37.
 21. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-63.
 22. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(4):379-87.
 23. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections. *JAMA*. 2017;317(4):371-8.
 24. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Chapple O, Lubina-Solomon A et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2114-22.
 25. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):893-902.
 26. Foster NC, Miller KM, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Beck RW; T1D Exchange Clinic Network. Continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes using insulin injections. *Diabetes Care*. 2016;39(6):e81-2.
 27. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):55-73.
 28. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311-20.
 29. Agrawal P, Zhong A, Welsh JB, Shah R, Kaufman FR. Retrospective analysis of the real-world use of the threshold suspend feature of sensor-augmented insulin pumps. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(5):316-9.
 30. Weiss R, Garg SK, Bode BW, Bailey TS, Ahmann AJ, Schultz KA et al. Hypoglycemia reduction and changes in hemoglobin A1c in the ASPIRE in-home study. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(8):542-7.
 31. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(3):224-32.
 32. Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, Hramiak I, Wilson DM, Aye T et al. Efficacy of an overnight predictive low-glucose suspend system in relation to hypoglycemia risk factors in youth and adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(6):1216-21.
 33. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, Beguette BW, Chase HP, Maahs DM et al. Predictive low-glucose insulin suspension reduces duration of nocturnal hypoglycemia in children without increasing ketosis. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1197-204.
 34. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA*. 2016;316(13):1407-8.
 35. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(3):155-63.
 36. Maahs DM, Buckingham BA, Castle JR, Cinar A, Damiano ER, Dassau E et al. Outcome measures for artificial pancreas clinical trials: a consensus report. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1175-9.
 37. Ly TT, Weinzimer SA, Maahs DM, Sherr JL, Roy A, Grosman B et al. Automated hybrid closed-loop control with a proportional-integral-derivative based system in adolescents and adults with type 1 diabetes: individualizing settings for optimal performance. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(5):348-55.
 38. Grosman B, Ilany J, Roy A, Kurtz N, Wu D, Parikh N et al. Hybrid closed-loop insulin delivery in type 1 diabetes during supervised outpatient conditions. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(3):708-13.
 39. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, Thabit H, Stewart Z, Cheng P et al. Day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in adolescents with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1168-74.
 40. Lee JM, Hirschfeld E, Wedding J. A patient-designed do-it-yourself mobile technology system for diabetes. *JAMA*. 2016;315(14):1447-8.
 41. Lewis D, Leibrand S; #OpenAPS Community. Real-world use of open source artificial pancreas systems. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(6):1411.
 42. Evert A, Trence D, Catton S, Huynh P. Continuous glucose monitoring technology for personal use: an educational program that educates and supports the patient. *Diabetes Educ*. 2009;35(4):565-7, 571-3, 577-80.
 43. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Fischl AH et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American

- Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the American Academy of Nutrition and Dietetics. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(8):1323-34.
44. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1464-76.
 45. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N 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.
 46. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52(7):1250-7.
 47. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1378-83.
 48. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I et al. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2047-9.
 49. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):795-800.
 50. Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane WV et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(3):215-28.
 51. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(Suppl 2):S4-11.
 52. Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M et al. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(4):952-65.
 53. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(3):668-75.
 54. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):32-8.
 55. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH et al. Diabetes technology – continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3922-37.
 56. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S1-132.
 57. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(1):73-9.
 58. Murphy HR. Continuous glucose monitoring in pregnancy: we have the technology but not all the answers. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1818-9.
 59. Riddell M, Perkins BA. Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: perspectives on the role for continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(4):914-23.
 60. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Kostner K, Dunky A et al. Continuous glucose monitoring in diabetic long distance runners. *Int J Sports Med*. 2005;26(9):774-80.
 61. Herrington SJ, Gee DL, Dow SD, Monosky KA, Davis E, Pritchett KL. Comparison of glucose monitoring methods during steady-state exercise in women. *Nutrients*. 2012;4(9):1282-92.
 62. Radermecker RP, Fayolle C, Brun JF, Bringer J, Renard E. Accuracy assessment of online glucose monitoring by a subcutaneous enzymatic glucose sensor during exercise in patients with type 1 diabetes treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):258-62.
 63. Yardley JE, Sigal RJ, Kenny GP, Riddell MC, Lovblom LE, Perkins BA. Point accuracy of interstitial continuous glucose monitoring during exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(1):46-9.



PARTE 6

Tratamento farmacológico
do diabetes *mellitus* tipo 2

Medicamentos no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes

Introdução

No momento do diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), além de orientar mudanças no estilo de vida (educação em saúde, alimentação e atividade física), o médico costuma prescrever um agente antidiabético oral (B).¹ A escolha desse medicamento baseia-se nos seguintes aspectos: mecanismos de resistência à insulina (RI), falência progressiva da célula β , múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM2.

Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular (DCV) (A).^{2,3} A glicemia é considerada uma variável contínua de risco, da

mesma forma que outros fatores de risco cardiovascular (A).^{2,3} Diante do exposto, o tratamento tem como meta a normoglicemia. Idealmente, no tratamento do DM2 é preciso tentar alcançar níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto é possível alcançar na prática clínica. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em alinhamento com as principais sociedades médicas da especialidade, recomenda que a meta para a hemoglobina glicada (HbA1c) seja $< 7\%$.^{3,4} Ressalta-se, ainda, 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 DCV e em uso de insulina.⁵ Nesse sentido, indica-se o início de uso dos agentes antidiabéticos quando os valores glicêmicos encontrados em jejum e/ou pós-prandiais estiverem acima dos requeridos para o diagnóstico de DM.^{4,5}

Tabela 1. Medicamentos antidiabéticos.

Medicamentos (posologia mínima e máxima em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dL)	Redução de HbA1c (%)	Vantagens	Desvantagens	Contraindicação
Sulfonilureias						
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	Experiência extensa com as drogas Redução do risco de complicações microvasculares (UKPDS) Redução relativamente maior da HbA1C	Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida favorece o aumento de peso e não protege contra retinopatia)	Gravidez, insuficiência renal ou hepática
Metiglinidas						
Repaglinida 0,5 a 16 Nateglinida 120 a 360 Três tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	20 a 30	1 a 1,5	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida) Redução da variabilidade da glicose pós-prandial Flexibilidade de dose	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Gravidez

Medicamentos (posologia mínima e máxima em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dL)	Redução de HbA1c (%)	Vantagens	Desvantagens	Contraindicação
Biguanidas						
Metformina 1.000 a 2.550 Duas a três tomadas/dia Metformina XR 1.000 a 2.550 Duas a três tomadas/dia	Redução da produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	60 a 70	1,5 a 2	Experiência extensa com a droga Redução relativamente maior da HbA1c Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Melhora do perfil lipídico Diminuição do peso	Desconforto abdominal, diarreia e náusea A apresentação de liberação prolongada (XR) causa menos efeitos gastrointestinais Deficiência de vitamina B12 Risco de acidose láctica (raro)	Gravidez, insuficiência renal (TFG < 30 mL/min/1,73m ²), insuficiências hepática, cardíaca ou pulmonar e acidose grave
Inibidores da α-glicosidase						
Acarbose 50 a 300 Três tomadas/dia	Retardo da absorção de carboidratos	20 a 30	0,5 a 0,8	Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico Redução da variabilidade da glicose pós-prandial Rara hipoglicemia Diminuição de eventos cardiovasculares	Meteorismo, flatulência e diarreia Redução discreta da HbA1c	Gravidez
Glitazonas						
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*	Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico Redução da gordura hepática Rara hipoglicemia Redução relativamente maior da HbA1c Redução dos triglicérides	Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas	Insuficiência cardíaca classes III e IV Insuficiência hepática Gravidez
Gliptinas (inibidores da DPP-4)						
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, 12,5 ou 25 Uma tomada/dia	Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e da secreção de insulina, além da redução de glucagon	20*	0,6 a 0,8	Aumento da massa de células β em modelos animais Segurança e tolerabilidade Efeito neutro no peso corporal Rara hipoglicemia	Angioedema e urticária Possibilidade de pancreatite aguda Aumento das internações por insuficiência cardíaca (saxagliptina e alogliptina?)	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento

Medicamentos (posologia mínima e máxima em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dL)	Redução de HbA1c (%)	Vantagens	Desvantagens	Contraindicação
Mimético e análogo do GLP-1						
Exenatida 5 e 10 mcg Uma injeção antes do desjejum e outra antes do jantar, via SC Exenatida de liberação prolongada 2 Uma vez por semana, via SC Liraglutida 0,6, 1,2 e 1,8 Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário, via SC, independentemente do horário da refeição Lixisenatida 10 e 20 mcg Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário, via SC, independentemente do horário da refeição Dulaglutida 0,75 e 1,5 Uma injeção uma vez por semana, via SC	Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e da secreção de insulina, além da redução de glucagon Retardo do esvaziamento gástrico Saciedade	30*	0,8 a 1,2	Aumento da massa de células β em modelos animais Redução do peso Redução da pressão arterial sistólica Rara hipoglicemia Redução da variabilidade da glicose pós-prandial Redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DCV (liraglutida – LEADER)	Hipoglicemia, principalmente quando associado a secretagogos Náusea, vômitos e diarreia Aumento da frequência cardíaca Possibilidade de pancreatite aguda Injetável	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento
Inibidores do SGLT2						
Dapagliflozina 5 a 10 Uma vez ao dia, em qualquer horário Empagliflozina 10 a 25 Uma vez ao dia, em qualquer horário Canagliflozina 100 a 300 Uma vez ao dia, em qualquer horário	Inibidor de receptor SGLT2 Prevenção da reabsorção de glicose no túbulo proximal renal Promoção de glicosúria	30*	0,5 a 1	Rara hipoglicemia Redução do peso Redução da pressão arterial Redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DCV (empagliflozina – EMPA-REG)	Infecção genital Infecção urinária Poliúria Depleção de volume, hipotensão e confusão mental Aumento do LDL-c Aumento transitório da creatinina Cetoacidose diabética	Não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com TFG estimada persistentemente inferior a 45 mL/min/1,73 m ² – MDRD ou depuração de creatinina persistentemente menor ou igual a 60 mL/min – Cockcroft-Gault)

HbA1c: hemoglobina glicada; UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*; XR: *extended release* (liberação prolongada); DM2: diabetes mellitus tipo 2; TFG: taxa de filtração glomerular; DPP-4: enzima dipeptidil peptidase 4; GLP-1: peptídeo semelhante a glucagon 1; SGLT2: inibidor do cotransportador de sódio/glicose 2; SC: subcutânea; DCV: doença cardiovascular; LEADER: *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*; EMPA-REG: *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; MDRD: *modification on diet in renal disease* (modificação de dieta na doença renal).

* 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.

Fonte: adaptado de Nathan *et al.*; 2009,¹² American Diabetes Association; 2017.¹³

Agentes antidiabéticos

Os agentes antidiabéticos orais (Tabela 1) são medicamentos que reduzem a glicemia, com o objetivo de mantê-la em níveis normais (em jejum < 100 mg/dL e pós-prandial < 140 mg/dL).^{1,5} Sob esse conceito amplo, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos podem ser agrupados do seguinte modo: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das α -glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas); e aqueles que exercem efeito incretínico mediado pelos hormônios GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1, *glucagon-like peptide-1*) e GIP (peptídeo inibidor gástrico, *gastric inhibitory polypeptide*), considerados peptídeos insulíntrópicos dependentes de glicose.

Esses fármacos são capazes de aumentar a secreção de insulina apenas quando a glicemia se eleva. Em contrapartida, controlam o incremento inadequado do glucagon observado nos diabéticos. O efeito incretínico é o responsável pela maior redução de glicemia verificada após a ingestão oral de glicose, em comparação com a mesma quantidade injetada por via venosa em indivíduos não diabéticos. Pertencem a essa família medicamentos de ação parecida com a do GLP-1 (miméticos [exenatida] e análogos [liraglutida, lixisenatida e dulaglutida]) 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 da velocidade de esvaziamento gástrico e inibição da secreção de glucagon. Por fim, existem aqueles que inibem o contratransporte sódio/glicose 2 nos túbulos proximais dos rins. Essa nova classe de fármacos – inibidor do cotransportador de sódio/glicose 2 (*sodium/glucose cotransporter 2*, SGLT2) – reduz a glicemia pela inibição da recaptção de glicose nos rins, promovendo glicosúria. Dessa maneira, pode controlar a glicemia independentemente da secreção e da ação da insulina, com consequente menor risco de hipoglicemia, podendo favorecer a perda de peso.⁶⁻¹¹

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 da glicose, além de promover a supressão do glucagon;
- Os que promovem glicosúria (sem relação com a secreção de insulina).

Agentes que aumentam a secreção de insulina

As sulfonilureias e as glinidas (ou metiglinidas) são secretagogos de insulina. As primeiras 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, já as segundas apresentam menor tempo de ação, cobrindo principalmente o período pós-pran-

dial, com redução de 1% da HbA1c com a nateglinida e de 1,5 a 2% com a repaglinida. Os eventos adversos mais comuns são ganho de peso e maior frequência de hipoglicemia.^{1,5,8}

Agentes que não aumentam a secreção de insulina

O uso desses medicamentos, em monoterapia, associa-se a um menor risco de hipoglicemia, portanto podem ser utilizados desde o início da doença. Fazem parte desse grupo: acarbose (inibidor da α -glicosidase), metformina (biguanida) e pioglitazona (tiazolidinediona ou glitazona).

A acarbose atua predominantemente na redução da velocidade de absorção intestinal de glicose, agindo, portanto, em uma fase mais precoce, ainda no tubo digestivo, com maior efeito na glicemia pós-prandial (e, posteriormente, também na glicemia de jejum), com redução de 0,5 a 1% da HbA1c. Pode causar efeitos adversos gastrointestinais.^{1,7,8,14}

A metformina tem efeito anti-hiperglicemiante, reduzindo a produção hepática de glicose, além 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 (*extended release*, XR) causa menor incidência de efeitos gastrointestinais.^{1,8,15} O uso de metformina a longo prazo pode associar-se à deficiência de vitamina B12. Dessa forma, recomenda-se a dosagem periódica dos níveis de vitamina B12 nos pacientes tratados com essa droga, principalmente aqueles com anemia ou neuropatia periférica.¹⁶

As glitazonas são sensibilizadores de insulina e atuam predominantemente na resistência insulínica periférica em músculo, adipócito e hepatócito. Em teoria, como melhoram o desempenho da insulina endógena, sem necessariamente aumentar sua secreção, as glitazonas teriam o potencial de preservar a célula β 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.^{1,8} Os possíveis eventos adversos são retenção hídrica e ganho de peso, com aumento do risco de insuficiência cardíaca e de fraturas.^{1,8,17} Um estudo de revisão sistemática evidenciou risco aumentado de 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 com a restrição extrema de sua indicação nos Estados Unidos da América.^{18,19}

Agentes que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose e que diminuem a secreção de glucagon

Os inibidores da DPP-4, conhecidos como gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina), constituem uma nova classe de antidiabéticos orais, cujo principal 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 α 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. Como o GLP-1 é inativado pela enzima DPP-4, tem uma vida média extremamente curta e, com o uso de inibidores dessa enzima, os níveis de GLP-1 ativo aumentam em duas a três vezes. A linagliptina é o único agente dessa classe que não requer ajuste de dose na insuficiência renal.^{9,10}

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 em associação com metformina, glitazonas, sulfonilureias e, mais recentemente, insulina, conforme alguns novos estudos. Em um posicionamento, as sociedades europeia e americana de diabetes (European Association for the Study of Diabetes, EASD; American Diabetes Association, ADA) manifestaram-se favoráveis à combinação de gliptina com insulina.^{19,20}

Outros agentes dessa classe são exenatida, liraglutida, lixisenatida e dulaglutida: o primeiro, um mimético do GLP-1; os três últimos, análogos do GLP-1. São indicados como terapia adjunta para melhorar o controle da glicose em pacientes com DM2 que estão em tratamento com metformina, uma sulfonilureia ou em combinação com esses dois medicamentos, quando não forem obtidos resultados satisfatórios.²¹⁻²³ O diabético obeso em monoterapia ou em combinação de agentes orais com HbA1c > 7% é o melhor candidato, em razão da possibilidade de melhor controle com menor risco de hipoglicemia, incluindo perda de peso e possível redução de risco cardiovascular. Todos esses agentes promovem intolerância gastrointestinal; no início do tratamento, portanto, deve-se utilizar a menor dosagem. A exenatida deve ser aplicada por via subcutânea (SC) antes do jejum e do jantar, já a liraglutida e a lixisenatida, por via SC, uma vez ao 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.²¹⁻²⁵

A dulaglutida foi lançada recentemente no Brasil. Apresenta longa ação, devendo ser aplicada na dosagem de 0,75 ou 1,5 mg, uma vez por semana. Em comparação com a liraglutida, essa nova droga demonstra perfil semelhante de eficácia e segurança, sendo também aprovada para uso em monoterapia.²⁶

Os estudos *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG) e *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER) avaliaram desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2 e DCV. Os resultados demonstraram que tanto a empagliflozina como a liraglutida, em comparação com placebo e tratamento-padrão, reduziram desfechos como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular, em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida. Ainda não foi demonstrado se outros agentes da mesma classe apresentam efeitos benéficos similares na redução do risco cardiovascular.¹⁶

A associação de liraglutida com insulina degludeca foi recentemente aprovada pela Agência Nacional de Vigilância

Sanitária (ANVISA). Estudos demonstram perda de peso e menor frequência de hipoglicemia, porém menor tolerância e maior custo do tratamento. Além dessa combinação de drogas, a agência Food and Drug Administration (FDA) já aprovou a associação de lixisenatida com insulina glargina, a qual exibe resultados semelhantes.¹⁶

A FDA lançou um alerta sobre a família de inibidores da DPP-4, informando que pode causar, em alguns pacientes, dor articular, podendo ser severa e incapacitante. Nesses casos, o paciente deve ser orientado a não suspender a medicação e a entrar em contato com seu médico, que avaliará o benefício de sua manutenção.²⁴ Mais recentemente, a FDA lançou outro alerta sobre os inibidores saxagliptina e alogliptina, informando que podem aumentar o risco de insuficiência cardíaca, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca preexistente ou disfunção renal.¹⁶

Agentes que promovem glicosúria

Os inibidores de SGLT2 impedem a reabsorção de glicose pela inibição das proteínas SGLT2 nos túbulos proximais dos rins, representando uma nova opção terapêutica oral para o DM2. Têm baixo risco de hipoglicemia, promovem perda de peso de 2 a 3 kg e reduzem a pressão arterial sistólica de 4 a 6 mmHg. Podem ser combinados com todos os agentes orais e com a insulina; apesar disso, têm risco aumentado para infecções genitais e de trato urinário. Apresentam, ainda, ação diurética (glicosúria) e podem levar à depleção de volume (no caso de paciente específico com risco de depleção de volume, deve-se reduzir a dose ou não usar a droga). Tal classe não deve ser indicada em caso de insuficiência renal moderada ou grave.^{6,16,24}

Escolha do agente antidiabético

A escolha do medicamento deve levar em consideração:

- Estado geral, peso e idade do paciente;
- Comorbidades presentes (complicações do diabetes ou outras);
- Valores das glicemias de jejum e pós-prandial, bem como da HbA1c;
- Eficácia do medicamento;
- Risco de hipoglicemia;
- Possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações;
- Custo do medicamento;
- Preferência do paciente.

Recomendações gerais com base nos objetivos de controle glicêmico

Para pacientes com diagnóstico recente, as diretrizes das sociedades americana, europeia e brasileira de diabetes (ADA, EASD e SBD) são coincidentes nas recomendações iniciais de modificações do estilo de vida associadas ao uso de metformina (A).^{1,16,20,24}

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 da secreção de insulina, principalmente se o paciente for obeso (D).^{1,16,24} 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, devem-se iniciar modificações de estilo de vida e uso de metformina associada a outro agente hipoglicemiante. A indicação do segundo agente dependerá do predomínio de RI ou de deficiência de insulina/falência da célula β (D).⁸ Dessa maneira, o inibidor da DPP-4, a acarbose, os análogos do GLP-1, a glitazona e os inibidores de SGLT2 poderiam constituir a segunda ou a terceira medicação. Em paciente com perda ponderal, poderiam ser combinadas uma sulfonilureia ou glinidas;^{16,24}

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), deve-se iniciar insulino terapia imediatamente.

Recomendações gerais com base no quadro clínico

- Pacientes com DM2 apresentam, em sua maioria, o fenótipo clínico de obesidade, hipertrigliceridemia, baixo colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), hipertensão arterial, entre outros estigmas típicos da RI. Nesse caso, recomenda-se o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes, que atuam melhorando a sensibilidade da insulina endógena, com melhor controle metabólico, evitando ganho ponderal excessivo (D).^{1,8,16,25} Outra opção são as gliptinas (D);²³
- Para paciente obeso com controle inadequado em monoterapia ou combinação oral, a associação de exenatida, liraglutida, lixisenatida ou dulaglutida pode ajudar na melhora do controle e na perda de peso (D);^{21,22,25,26}
- Sinais de insulino penia, tais como hiperglicemia e perda de peso, denotam 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);^{1,8,16,24}
- 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 atuam mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) ou aqueles que promovam glicosúria (inibidores de SGLT2: dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina), pois favorecem a perda de peso (D);^{1,8,27-29}
- Com o tempo de evolução do DM2, ocorre falência progressiva das células β pancreáticas secretoras de insulina, podendo a monoterapia falhar na manutenção do bom controle metabólico (A).²⁵ Nessa fase, recomenda-se a associação de dois ou mais medicamentos (idealmente, com mecanismos de ação diferentes); algumas vezes, é preciso acrescentar um terceiro medicamento oral (D).^{4,25} Em 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 por via SC antes do jantar ou de dormir (D).^{1,20,26,30-32} Essa postura terapêutica de estímulo à insulino terapia oportuna e de prevenção da inércia clínica por parte do médico é adotada e recomendada pela SBD.¹

Recomendações gerais práticas

Na prática clínica, a melhor escolha terapêutica dependerá da função pancreática existente (Figura 1). O paciente com quadro inicial de DM2, quando predomina a RI, deve ser tratado de forma distinta daquele paciente com muitos anos de evolução da enfermidade, quando a principal característica é a insulino penia.

- Na fase 1, período inicial do DM2, caracterizado por hiperglicemia discreta, obesidade e insulino resistência, recomendam-se os medicamentos que não aumentam a secreção de insulina nem estimulam o ganho de peso, sendo a metformina o fármaco de escolha (A). Se houver intolerância à metformina, outra opção para a monoterapia inicial são as gliptinas, os inibidores do SGLT2 ou um mimético do GLP-1 (D);
- Na fase 2, com diminuição da secreção de insulina, é correta a indicação de um secretagogo, possivelmente 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 (insulino terapia oportuna) (B);^{4,12}
- Na fase 4, enfim, quando predomina clara insulino penia, o paciente deve receber uma ou duas aplicações de insulina de depósito *neutral protamine Hagedorn* (NPH) ou análogos de ação prolongada, em acompanhamento de insulina prandial R (rápida) ou ultrarrápida (análogos) antes das refeições (B). Nessa fase, um agente oral sensibilizador combinado com insulino terapia costuma reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora do controle metabólico (D).¹² É necessário observar o controle dos níveis glicêmicos e a titulação dos diferentes fármacos a cada 2 a 3 meses, durante o ajuste terapêutico do paciente com DM.

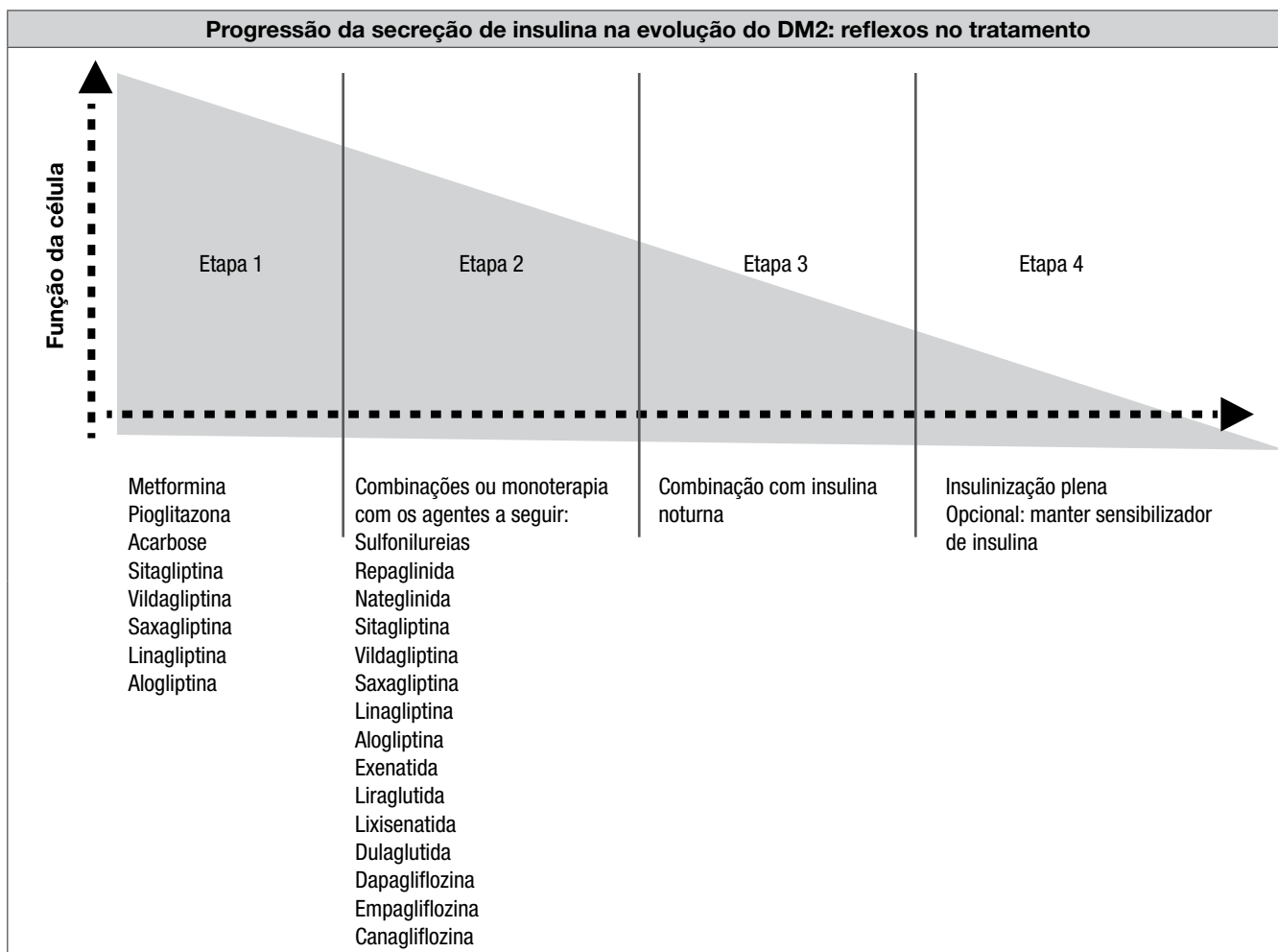


Figura 1. Algoritmo terapêutico para o tratamento de acordo com a progressão da doença.

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Quadro 1. 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 de metformina.	A
Quando a glicemia for inferior a 200 mg/dL, estão indicados os medicamentos que não promovam aumento da secreção de insulina (principalmente no obeso).	D
Quando a glicemia de jejum for superior a 200 mg/dL, mas inferior a 300 mg/dL, o tratamento oral vai depender do predomínio de insulinoresistência ou de insulinodeficiência/falência da célula β.	D
No paciente obeso, são mais apropriados os agentes anti-hiperglicemiantes e as gliptinas (não favorecem o ganho de peso ou são neutros).	D
Ainda entre os obesos que não perdem peso ou não respondem à monoterapia ou à combinação oral, a associação de análogo ou mimético do GLP-1 injetável pode ajudar na melhora do controle e na perda de peso.	D
A associação entre hiperglicemia e perda de peso indica o uso de secretagogos em monoterapia ou terapia combinada (sulfonilureias ou glinidas).	D
Para pacientes com glicemia de jejum normal ou próxima do normal, mas com HbA1c elevada, está indicado o uso de medicamento hipoglicemiante (metformina ou gliptinas), gliptinas que atuem mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) ou inibidores de SGLT2.	D
Com os anos de evolução do DM2, ocorre redução da secreção de insulina com falha na monoterapia e/ou na combinação de agentes orais com mecanismos de ação diferentes.	A

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Quando houver a necessidade de combinação terapêutica, a insulina basal noturna é uma opção eficaz associada a um ou mais agentes orais.	B

GLP-1: peptídeo semelhante a glucagon 1; SGLT2: inibidor do cotransportador de sódio/glicose 2; HbA1c: hemoglobina glicada; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

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

As recomendações apresentadas têm por finalidade proporcionar ao leitor uma visão geral das opções terapêuticas atual-

mente 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.

Referências bibliográficas

- Lerario AC, Chacra AR, Pimazoni-Netto A, Malerbi D, Gross JL, Oliveira JEP et al. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010;2:35.
- Cox AJ, Hsu FC, Freedman BI, Herrington DM, Criqui MH, Carr JJ et al. Contributors to mortality in high-risk diabetic patients in the Diabetes Heart Study. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2798-803.
- Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hammet P 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-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-91.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
- Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. 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;38(7):1218-27.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-7.
- Oliveira JEP, Milech A, editors. *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Atheneu; 2004.
- Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, Mosenzon O, Cahn A, Kumar KM et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1145-53.
- Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. 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. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008;14(6):782-90.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MR, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R 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(1):193-203.
- American Diabetes Association. 8: Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2017;10(Suppl 1):S64-74.
- Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25(1):10-6.
- Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetic Rev*. 1998;6(2):89-130.
- Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N et al. Pharmacological therapy for type 2 diabetes: synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med*. 2017;166(8):572-8.
- Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 2001;134(1):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(24):2457-71.
- European Association for the Study of Diabetes. 46th EASD Annual Meeting; 2010 Sep 23; Stockholm. Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/events/5/program/days/2010-09-23>.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-96.
- Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH 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(1):275-86.
- Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV 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;38(7):1263-73.

23. 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.
24. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract.* 2013;19(2):327-36.
25. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD(liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 2009;32(1):84-90.
26. Onishi Y, Oura T, Matsui A, Matsuura J, Iwamoto N. Analysis of efficacy and safety of dulaglutide 0.75 mg stratified by sex in patients with type 2 diabetes in 2 randomized, controlled phase 3 studies in Japan. *Endocr J.* 2017;doi 10.1507/endocrj.EJ16-0552.
27. Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T, Takamura T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycosylated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(3):249-57.
28. Plosker GL. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014;74(7):807-24.
29. 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.
30. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P 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(7):1224-30.
31. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S 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(10):2046-55.
32. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH 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(9683):39-47.

Insulinoterapia no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2

Introdução

Diferentemente do que ocorre no diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), em que 100% dos pacientes precisam de insulina exógena no tratamento, a maioria dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) não utiliza insulina inicialmente após o diagnóstico. A frequência de uso da insulina no tratamento do DM2, contudo, seja em combinação com outros hipoglicemiantes, seja isoladamente, aumenta progressivamente à medida que se prolonga o tempo de doença. Esse fato está em linha com a fisiopatologia e a história natural do DM2, no qual sabidamente ocorre um declínio progressivo da função da célula β (A).¹ De qualquer modo, a introdução de insulina no tratamento do DM2 é frequentemente protelada por muitos anos além do ponto em que sua indicação já estaria estabelecida,² expondo os pacientes às consequências decorrentes do mau controle metabólico por tempo prolongado. Isso ocorre em razão de várias barreiras; dentre elas, as mais importantes são a inércia terapêutica, por parte dos médicos, e a aversão ao ganho de peso e ao risco de hipoglicemia, por parte dos pacientes.³

As indicações de insulinoterapia no DM2 apoiam-se em vários consensos e diretrizes publicados por entidades científicas e profissionais ao redor do mundo, tais como os da Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) e os da Associação Europeia para o Estudo de Diabetes (European Association for the Study of Diabetes, EASD),⁴ bem como os da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)⁵ e os da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD),⁶ na qual se baseia o presente texto. A insulina pode en-

trar no esquema terapêutico do DM2 logo ao diagnóstico, em casos que se apresentam com alto grau de descompensação metabólica; pode ser usada transitoriamente, nesses mesmos casos ou em situações especiais, como perioperatórios, infecções, doenças intercorrentes etc.; pode passar a ser a forma principal de tratamento após tempo relativamente curto de doença, nos casos em que há autoimunidade envolvida; pode compor parte de um esquema combinado de tratamento em uma parcela significativa de pacientes com DM2 após alguns anos de evolução, à medida que a reserva pancreática se reduz; e pode ser usada em esquemas mais complexos e intensivos, como os utilizados no DM1, naquela parcela de pacientes com DM2 que evoluem com falência completa da célula β após longo tempo de doença.⁶

Este capítulo apresenta os diversos esquemas de insulinização no DM2, mas convém, previamente, analisar as características e os perfis de ação das várias preparações de insulina existentes no mercado para uso clínico. Ao final, tecem-se alguns comentários sobre as preparações biossimilares, tanto da insulina humana quanto de seus análogos, que têm sido introduzidas no mercado e trarão uma completa mudança aos paradigmas dos prescritores.

Preparações insulínicas disponíveis

O Quadro 1 mostra as diferentes moléculas de insulina e seus análogos modificados, disponíveis atualmente para uso clínico no Brasil.

Quadro 1. Moléculas de insulina e seus análogos modificados, disponíveis no Brasil.

Molécula	Pico	Uso	Produtores
Ação curta			
Humana regular	Sim	Prandial	Ely Lilly, Novo Nordisk, Biomm e Indar (Ucrânia)/Farmanguinhos (PDP)
Ação rápida			
Lispro	Sim	Prandial	Ely Lilly
Asparte	Sim	Prandial	Novo Nordisk
Glulisina	Sim	Prandial	Sanofi
Ação intermediária			
Humana (NPH)	Sim	Basal	Ely Lilly, Novo Nordisk, Biomm e Indar (Ucrânia)/Farmanguinhos (PDP)

Molécula	Pico	Uso	Produtores
Ação intermediária			
NPL (lispro-protamina)	Sim	Disponível só nas formas bifásicas	Ely Lilly
NPA (asparte-protamina)	Sim	Disponível só nas formas bifásicas	Novo Nordisk
Detemir	Sim	Basal	Novo Nordisk
Ação longa			
Glargina U100	Atenuado	Basal	Sanofi-Aventis, Ely Lilly e Biomm
Ação ultralonga			
Degludeca	Não	Basal	Novo Nordisk
Glargina U300	Não	Basal	Sanofi
Ação bifásica			
NPH/regular 70/30	Duplo	Basal- <i>plus</i> e basal- <i>bolus</i>	Ely Lilly
NPL/lispro 75/25	Duplo	Basal- <i>plus</i> e basal- <i>bolus</i>	Ely Lilly
NPL/lispro 50/50	Duplo	Basal- <i>plus</i> e basal- <i>bolus</i>	Ely Lilly
NPA/asparte 70/30	Duplo	Basal- <i>plus</i> e basal- <i>bolus</i>	Novo Nordisk

PDP: parceria para o desenvolvimento produtivo; NPH: protamina neutra Hagedorn; NPL: protamina neutra lispro; NPA: protamina neutra asparte.

No que diz respeito ao emprego terapêutico em pacientes com DM2, há duas características importantes das preparações insulínicas, além da sua cinética: a estabilidade farmacocinética e farmacodinâmica intraindividual e a solubilidade da preparação, se em suspensão ou em solução. A absorção das insulinas regular e protamina neutra Hagedorn (*neutral protamine Hagedorn*, NPH) é bastante variável,⁷ o que, aliado à dificuldade de padronizar o processo de homogeneização antes da aplicação no caso da NPH (incluindo seus derivados protamina neutra lispro

[*neutral protamine lispro*, NPL] e protamina neutra asparte [*neutral protamine aspart*, NPA], ou seja, em todas as insulinas bifásicas), visto que essas preparações vêm em suspensão de duas fases, empobrece sua reprodutibilidade cinética⁸ (Figura 1). Já as moléculas análogas modificadas, tanto as de ação rápida quanto as de ação intermediária, longa e ultralonga, possuem absorção bem mais estável e reprodutível intraindividualmente, o que torna sua ação mais previsível, facilitando a obtenção de metas glicêmicas e reduzindo a incidência de hipoglicemias.⁹

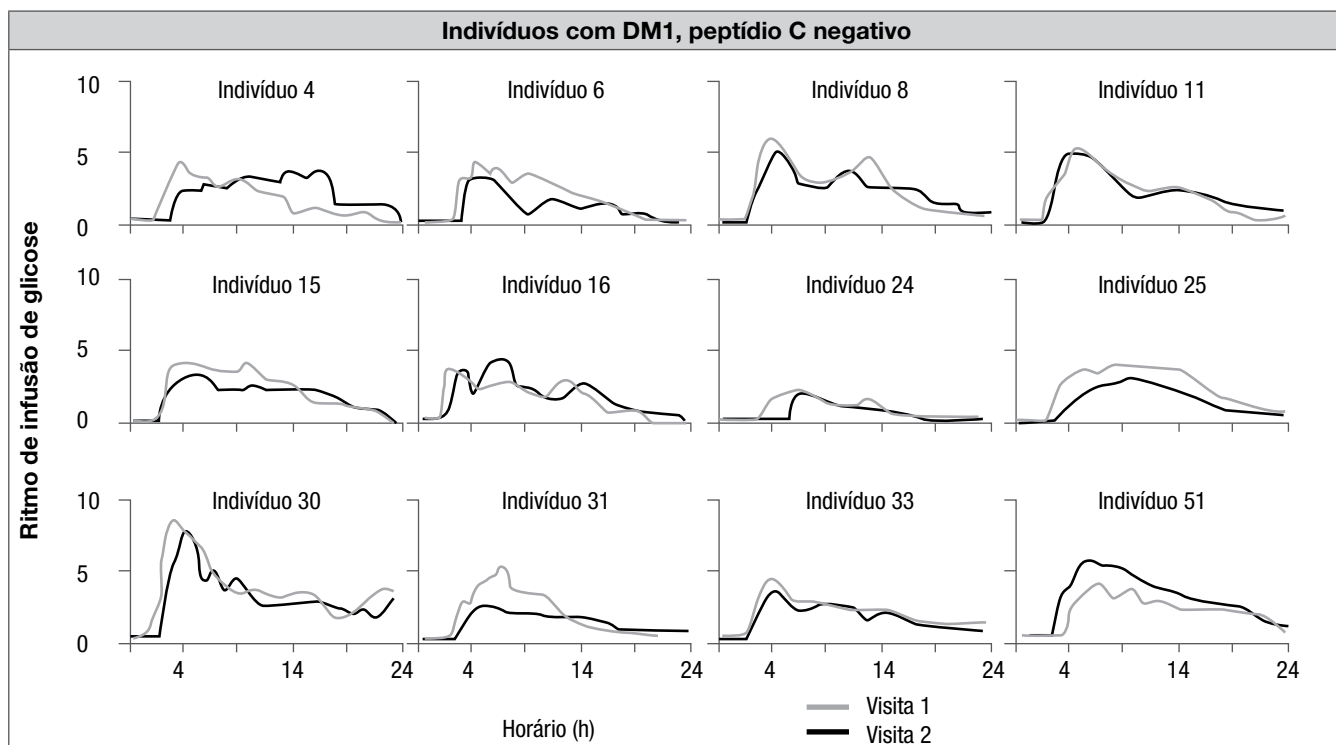


Figura 1. Variabilidade inter e intraindividual da insulina NPH, avaliada em estudos de *clamp* euglicêmico.

NPH: protamina neutra Hagedorn; DM1: diabetes mellitus 1.

Fonte: adaptada de Lepore *et al.*; 1999.¹⁰

Os perfis cinéticos habitualmente estabelecidos para as várias preparações insulínicas encontram-se amplamente disponíveis em inúmeras publicações.⁶ Essas tabelas, porém, reproduzem os tempos médios de início, pico e duração da ação insulínica, havendo, na realidade, um grau significativo de variabilidade desses parâmetros. Nas preparações com NPH, as grandes fontes de variação foram apresentadas neste texto. No caso dos análogos, elas são menores, particularmente naqueles de ação rápida. Os análogos de ação lenta e ultralenta apresentam algum grau de variação cinética, contudo menor que os observados na NPH.¹¹

Esquemas de insulinização no diabetes mellitus 2

O paradigma de todos os métodos de insulinização consiste em procurar reproduzir, da forma mais fisiológica possível, o perfil normal de secreção e ação da insulina. Isso envolve a provisão de um ritmo basal de ação insulínica e de incrementos prandiais. Em pacientes tratados com drogas orais, elas são capazes de propiciar a otimização do perfil endógeno, seja por meio de suas propriedades cinéticas, seja por meio de seu mecanismo de ação.

Insulina basal em tratamento combinado com hipoglicemiantes orais

Trata-se do método mais comum, simples e eficaz para iniciar a insulinização em pacientes com DM2 (B), especialmente se houver restrições ao uso de drogas orais (A). Algumas semanas após seu início, geralmente ocorre marcante melhora do controle glicêmico. Nessa forma de tratamento, o cenário típico é aquele de um paciente tomando duas, três ou até quatro drogas orais de diferentes famílias, sem conseguir atingir as metas glicêmicas. Introduz-se uma dose de insulina basal, geralmente substituindo um ou mais dos secretagogos presentes na prescrição, mantendo-se as demais drogas orais. A dose inicial de insulina é de 0,2 a 0,3 UI/Kg/dia, o que representará, via de regra, um total de 15 a 20 UI/dia. Essa dose de insulina costuma ser prescrita à noite, embora haja trabalhos que atestem indiferença entre administração noturna e diurna quando se usam análogos de longa duração.¹² As drogas orais constantes do esquema combinado cobrem as necessidades prandiais, atuando com maior eficiência à medida que se reduz a glicotoxicidade pela introdução da insulina.

Esse esquema pode ser feito com NPH à noite, detemir à noite ou, ainda, glargina U100, glargina U300 ou degludeca de manhã ou à noite. A titulação da dose deve ser feita com base na monitorização glicêmica de jejum, ajustando-se 2 a 3 UI a cada 2 a 3 dias, até atingir a meta estabelecida para a glicemia de jejum.

Insulina basal-plus com ou sem hipoglicemiantes orais

Esse método de tratamento envolve a adição de uma ou mais doses de insulina prandial ao anterior. Ele já representa um passo em direção à insulinização plena, sendo utilizado

em pacientes com graus mais adiantados de perda de função das células β . Pode ser intensificado progressivamente com o tempo, passando a envolver mais de uma refeição, até que se atinja o esquema basal-bolus. As drogas orais presentes antes de sua introdução podem ser mantidas (exceto os secretagogos) ou reduzidas, para diminuir a complexidade do esquema terapêutico.

A escolha da refeição que receberá a dose prandial baseia-se na respectiva amplitude da variação glicêmica, avaliada por automonitorização.

As doses prandiais podem ser feitas com qualquer insulina de ação curta ou rápida presente no Quadro 1. No caso da insulina regular, recomenda-se que a administração ocorra cerca de 30 min antes do início da refeição, para fazer coincidir o início da ação com o início da absorção intestinal. Para evitar hipoglicemias, é importante que não se atrase a refeição significativamente em relação ao planejado e que seu volume não seja demasiadamente reduzido em comparação com a estimativa inicial.

Os análogos de ação rápida possuem vantagens em relação à insulina humana regular: têm ação mais previsível e podem ser administrados imediatamente antes da refeição, reduzindo o risco de hipoglicemia. Além disso, também podem ser administrados imediatamente após a refeição, sem perda importante de seu efeito controlador da glicemia pós-prandial, e ainda com a vantagem de permitir flexibilidade caso a ingestão seja menor que a antecipada. Somado ao fato de que os análogos de ação longa ou ultralonga também têm cinéticas mais previsíveis que as preparações de insulina humana com NPH, o uso de análogos possibilita a otimização do binômio controle glicêmico-hipoglicemia, particularmente à medida que o tratamento insulínico se intensifica (B).

Está planejada para curto prazo a entrada de análogos ultrarrápidos no mercado, com cinética de absorção mais próxima à da primeira fase de secreção prandial fisiológica da insulina. Eles poderão representar um avanço em relação aos análogos rápidos hoje disponíveis para o controle pós-prandial da glicemia.

Outra forma de implementar o esquema de insulinização basal-plus é com as insulinas bifásicas. Há duas maneiras de utilizá-las: com destaque ao componente de ação intermediária (NPH, NPL ou NPA) ou com destaque ao componente de ação rápida (regular, lispro ou asparte). Na primeira opção, devem-se utilizar as apresentações 70/30 ou 75/25 com a refeição que se quer cobrir. A parcela de ação intermediária terá função basal, devendo equivaler a aproximadamente um terço dela, sendo necessário reduzir a dose da insulina basal em número equivalente de unidades. A parcela de ação curta ou rápida representará uma pequena dose prandial, devendo-se ajustar a ingestão de carboidratos a ela; esse tipo de insulina bifásica não permite, na maioria dos casos, a titulação segundo o teor de carboidratos da refeição, pois a dose do componente intermediário ficaria excessiva. Os casos em que essa conciliação ocorre são raros, pois o paciente deve comer exatamente a mesma proporção de carboidratos naquela refeição, todos os dias. Sendo assim, provavelmente a melhor forma de utilizar a insulina bifásica

é com base na segunda opção apresentada, ou seja, usá-la como insulina prandial, titulada segundo a necessidade ditada pela excursão glicêmica da refeição na qual será administrada, com a parcela de ação intermediária representando um pequeno “reforço” da dose basal. A apresentação, nesse caso, deverá ser a 50/50.

A progressão desse tratamento para uso em uma segunda refeição é perfeitamente viável e deverá seguir os mesmos parâmetros. Estudos comparativos entre esquemas com insulinas basal + curta ou rápida e basal + bifásica mostram maior redução da glico-hemoglobina com as primeiras, com incidência de hipoglicemia e ganho de peso comparáveis.¹³

Quando se usam as insulinas bifásicas, valem as mesmas observações feitas a respeito das insulinas de ação curta ou rápida: as compostas com análogos são mais reprodutíveis farmacodinamicamente e mais flexíveis em relação ao tempo entre a injeção e a refeição.

Atualmente, não há mais espaço para as misturas de insulinas diferentes em uma mesma seringa feitas pelo paciente, na hora da injeção, “fabricando” uma proporção individualizada. A incidência de erros e a imprecisão associadas a esse tipo de procedimento são impeditivas quando comparadas com as dos insumos modernos.

Insulina basal-bolus

Trata-se de um esquema de reposição completa das necessidades de insulina do paciente, constituindo o paradigma de tratamento no DM1. Em associação com a modalidade terapêutica por bomba de infusão contínua, forma o que se convencionou chamar de insulinoterapia intensiva.

Geralmente, é feito com uma dose de insulina de ação longa ou ultralonga mais três ou quatro doses de insulina de ação curta ou rápida por dia (Quadro 1), sendo esse o esquema mais flexível. O componente basal pode ser também implementado com duas ou três doses da insulina de ação intermediária em vez da longa ou ultralonga. Alternativamente, podem-se usar doses prandiais de insulina bifásica 50/50 mais uma dose menor de longa ou ultralonga ao dia. Raramente há casos que se adaptam a um esquema com três doses por dia de insulinas bifásicas 70/30 ou 75/25, às refeições. A dose total diária de insulina nos esquemas de reposição plena varia de 0,5 a 1,5 U/kg, dependendo do grau de resistência insulínica.

Esse esquema deve ser evitado ao máximo em pacientes com DM2, pois, invariavelmente, leva à acentuação do ganho de peso, o que já é um problema na maioria desses pacientes. Ele só deve ser usado em pacientes magros, com reserva secretória de insulina esgotada. O exemplo típico é aquele paciente com diagnóstico de DM2, mas que, na verdade, é de etiologia autoimune, conhecida como diabetes autoimune latente em adultos (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA), apresentando-se insulino-pênico e com instabilidade glicêmica ao longo de sua evolução. Outra situação possível é nos idosos magros com longo tempo de evolução do DM2, mas, nesses casos, também é rara a utilização do esquema basal-bolus, pois as metas glicêmicas são menos rígidas nesses pacientes, sendo a ocorrência de hipoglicemia inaceitável em função do risco cardiovascular a ela associado.

Biossimilares da insulina

A insulina humana recombinante foi o primeiro medicamento biológico trazido ao mercado farmacêutico, em 1985. Nas décadas decorridas desde então, centenas de biofármacos tornaram-se disponíveis para uso terapêutico, principalmente em oncologia, hematologia e reumatologia. Paralelamente, o advento e a consolidação dos medicamentos genéricos geraram uma revolução farmacêutica, suscitando novas doutrinas regulatórias e aumentando o acesso da população aos remédios por seu barateamento.

Na área dos medicamentos biológicos, não se podem utilizar os mesmos conceitos regulatórios e a nomenclatura dos genéricos. Os biofármacos consistem em moléculas proteicas complexas, com alto peso molecular e estruturas primária, secundária, terciária e, às vezes, quaternária. Seu processo de síntese é elaborado e altamente tecnológico, e até detalhes de seu envase são eventualmente determinantes de sua atividade farmacêutica e de sua imunogenicidade.¹⁴ Por esses motivos, a igualdade da estrutura molecular primária não confere a produtos biológicos obtidos por meio de métodos de síntese distintos, ou processados distintamente após sua síntese, similaridade de ações ou segurança. Diferentemente dos fármacos com moléculas simples, sintetizados por processos químicos comuns, os produtos biológicos não possuem genéricos, mas, sim, biossimilares.

Apesar do pioneirismo da insulina como medicamento biológico, os biossimilares da insulina humana e de seus análogos modificados são produtos relativamente recentes, e sua introdução no mercado brasileiro deverá ocorrer mais intensamente nos próximos anos. Nesse sentido, as sociedades científicas terão muito a assimilar das especialidades que já adquiriram vivência mais longa na área dos biossimilares, como a oncologia e a reumatologia. As normas regulatórias para medicamentos biossimilares constituem um capítulo à parte em todo o mundo. No caso brasileiro, elas apresentam diferenças importantes em relação às normas europeias, consideradas, atualmente, as mais elaboradas.^{15,16}

Para oferecer o melhor tratamento e a melhor orientação a seus pacientes diabéticos, os endocrinologistas brasileiros precisarão apropriar-se, no horizonte de poucos anos à frente, de informações sobre empresas produtoras e conceitos como regulação, atividade biológica, contaminantes, imunogenicidade, farmacovigilância, manejo e mitigação de riscos etc., pertencentes ao tema das insulinas biossimilares.

Quadro 2. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
No DM2, ocorre perda progressiva da reserva secretória da célula β , o que resulta em aumento progressivo da utilização terapêutica de insulina exógena ao longo de sua história natural.	A
A introdução de uma única dose diária de insulina basal é a estratégia preferencial para iniciar, quando indicada, a insulinização no DM2.	B

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A insulina pode ser introduzida nas etapas iniciais do tratamento do DM2 quando a terapia não farmacológica e a metformina forem insuficientes para que se atinjam as metas glicêmicas e quando houver restrição ao uso de outras drogas orais.	A
Os análogos modificados da insulina permitem a otimização do binômio controle glicêmico-hipoglicemia no tratamento do DM2, particularmente à medida que ele se intensifica.	B

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.

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

- 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(11):1249-58.
- Zografou I, Strachan M, McKnight J. Delay in starting insulin after failure of other treatments in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hippokratia*. 2014;18(4):306-9.
- Linetzky B, Curtis B, Fretchel G, Montenegro R Jr, Escalante Pulido M, Stempa O et al. Challenges associated with insulin therapy progression among patients with type 2 diabetes: Latin American MOSAIC Study baseline data. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:41.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-9.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2017 executive summary. *Endocr Pract*. 2017;23(2):207-38.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritmo SBD 2017. Posicionamento oficial SBD no 02/2017. São Paulo; 2017.
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000;49(1):2142-8.
- Lucidi P, Porcellati F, Andreoli AM, Carriero I, Candeloro P, Cioli P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NPH insulin in type 1 diabetes: the importance of appropriate resuspension before subcutaneous injection. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2204-10.
- Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(8):677-84.
- Lepore M, Kurzhals R, Pampanelli S. Pharmacodynamics of s.c. injection of the long-acting insulin glargine (HOE901 in T1DM. *Diabetes*. 1999;48(Suppl 1):A97. Abstract 0416.
- Eliaschewitz FG, Barreto T. Concepts and clinical use of ultra-long basal insulin. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:2.
- Standl E, Maxeiner S, Raptis S, HOE901/4009 Study Group. Once-daily insulin glargine administration in the morning compared to bedtime in combination with morning glimepiride in patients with type 2 diabetes: an assessment of treatment flexibility. *Horm Metab Res*. 2006;38(3):172-7.
- Wang C, Mamza J, Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2015;32(5):585-94.
- Kuhlmann M, Marre M. Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins. *Brit J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10:90.
- European Medicines Agency, European Commission. Biosimilars in the EU: information guide for healthcare professionals. London; 2017.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 17 dez 2010. Seção 1, p. 110.

Tratamento combinado: drogas orais e insulina no diabetes *mellitus* tipo 2

Introdução

Í númeras evidências têm demonstrado que o bom controle glicêmico geralmente previne o surgimento das complicações crônicas, que constituem as principais causas de mortalidade, morbidade e piora da qualidade de vida do paciente com diabetes (A).¹ Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), uma doença de características fisiopatológicas heterogêneas, a manutenção fisiológica da glicemia depende tanto do grau de deficiência secretória da insulina endógena como da menor sensibilidade dos tecidos sensíveis à insulina (resistência à insulina, usualmente associada à obesidade ou ao envelhecimento e cujo desequilíbrio geralmente se acentua com a progressão da capacidade secretória pancreática da insulina).¹

Evidências clínicas indicam que o DM2 é uma doença de evolução progressiva, com história natural de perda crescente da capacidade secretora de insulina que se inicia muito antes do diagnóstico clínico da doença.¹ Em fases iniciais do DM2, a manutenção do bom controle glicêmico pode ser obtida por meio de perda de peso, melhoria dos hábitos alimentares, prática regular de atividade física e uso de drogas antidiabéticas orais (DAOs) com diferentes mecanismos de ação, tanto em monoterapia como em combinação de dois ou mais desses fármacos. Quando o uso terapêutico de DAOs não for mais eficiente em manter um controle glicêmico adequado, pela consequente intensificação da deficiência secretória de insulina pancreática, preconiza-se a introdução de insulina exógena diária (insulinoterapia), utilizando-se diferentes esquemas terapêuticos de insulina isolada ou em associação com as DAOs (A).²

Em pacientes com DM2, a combinação de insulinoterapia e terapia com DAOs teria como potencial vantagem a melhor aceitação da insulina pelo paciente (por receio de múltiplas injeções diárias). Ademais, em virtude da correção das diferentes alterações fisiopatológicas do DM2, alcançada pelo uso concomitante de drogas antidiabéticas com diferentes mecanismos de ação, outra vantagem, além da maior eficácia da terapêutica, é a possível redução da quantidade de doses de insulina, o que se traduziria em diminuição dos efeitos colaterais da insulinoterapia, entre eles o maior risco de hipoglicemias e o aumento de peso corporal.²

Existem diversos estudos que buscam demonstrar um algoritmo de tratamento mais eficaz e seguro, o qual possa ser sistematicamente seguido no acompanhamento do paciente com DM2. Apesar disso, não foi possível, até o momento, estabelecer um esquema preconizado universalmente, tendo em vista a heterogeneidade das características clínicas dos

pacientes com diabetes, do tipo e da dose dos agentes orais utilizados, bem como as limitações individuais relativas aos potenciais efeitos colaterais desses fármacos. Além do mais, as diferenças observadas entre os estudos podem estar relacionadas com o delineamento escolhido, com a falta de estudos randomizados, com os medicamentos empregados e, inclusive, com a diversidade de esquemas, como o de doses e tipos de insulina, considerada nos estudos.

Nesse contexto, apresentam-se a seguir algumas evidências de estudos clínicos publicados sobre potenciais vantagens, limitações e efeitos indesejáveis dos diferentes esquemas de combinação de agentes antidiabéticos disponíveis, a fim de levar a uma melhor adequação terapêutica dos casos de DM2, possibilitando a individualização do esquema terapêutico de acordo com o paciente.

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, sulfonilureia ou ambas, por serem as drogas com maior número de anos de utilização e mais amplamente empregadas.³ Três revisões realizadas na década de 1990, que compararam os efeitos da adição de insulina à sulfonilureia com a insulinoterapia isolada, obtiveram resultados controversos. Peters e Davidson³ concluíram que o TC com sulfonilureias, em pacientes com DM2 que usavam insulina, apresentava resultados pouco vantajosos, ao contrário de Pugh *et al.*⁴ e Johnson *et al.*⁵ que o recomendavam, considerando que tinha melhor eficácia terapêutica (B). Yki-Jarvinen, em 2001 (B),⁶ observou melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2 que já não mais conseguiam um bom controle glicêmico somente com DAOs (pela introdução de uma dose noturna de insulina de ação prolongada). Após sua publicação, passou-se a enfatizar o emprego da terapia combinada de insulina com DAOs, especialmente o uso de metformina em TC com insulina em uma dose noturna ao deitar (insulina *bedtime*), o que apresentava não somente maior eficácia, mas também menor risco de hipoglicemia e de ganho de peso, além de maior receptividade dos pacientes à nova terapia, em comparação com a terapia exclusiva com insulina (B).⁶ Esses achados, entretanto, não foram consistentemente confirmados por outras publicações.

Em 2004, em extensa revisão de literatura – estudo de metanálise da biblioteca Cochrane –, Goudswaard *et al.* (B)⁷ avaliaram 1.811 pacientes em 20 estudos controlados e randomizados que compararam o uso isolado de insulina com TC de insulina com DAOs, incluindo sulfonilureia (75%), metformina (4%) ou ambas (21%). O estudo envolveu uma análise mais extensa e pormenorizada do tema, considerando-se, além da eficácia do controle glicêmico, os efeitos no ganho de peso e no risco de hipoglicemias. Os resultados dessa avaliação são abordados a seguir.

No que diz respeito ao controle glicêmico, em 21 comparações dos 13 estudos de sua revisão sistemática, a metanálise de Goudswaard *et al.* (B)⁷ não observou benefícios estatisticamente significativos no uso combinado de insulina protamina neutra Hagedorn (*neutral protamine* Hagedorn, NPH) noturna e DAOs em relação ao uso de insulino terapia isolada (uma ou duas injeções diárias). A exceção foi um estudo (B)⁶ que, combinando insulina e metformina, observou redução significativa dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e da dose de insulina administrada. O autor da metanálise, entretanto, destaca que tal estudo não se tratava de um protocolo de intenção de tratamento para um alvo preestabelecido, que 21% dos pacientes incluídos abandonaram o estudo antes de sua conclusão e que os resultados não foram devidamente interpretados.

Quando comparado à monoterapia de insulina em uma única dose diária, o TC de insulina com DAOs apresentou redução dos níveis de HbA1c de 0,3%. Por sua vez, quando comparado ao uso de duas doses diárias de insulina (NPH ou mistura), o TC mostrou-se menos efetivo que o uso isolado de insulina (HbA1c = -0,4%).

Não se chegou a um resultado conclusivo sobre a qualidade de vida relatada em quatro estudos. Na avaliação geral, quando comparada ao uso de insulina em monoterapia utilizada em uma dose noturna, a terapia combinada com DAO se associou à redução relativa de 46% no requerimento diário de insulina em monoterapia quando comparado aos regimes de NPH aplicada duas vezes ao dia e o efeito poupador de insulina na TC de DAOs 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, metformina e ambas estas drogas (B).^{7,8} Por permitir controle glicêmico semelhante ao da insulino terapia em uma dose diária, o TC com uma injeção de insulina NPH ao deitar, do ponto de vista prático, mostra-se potencialmente útil ao médico que assiste o paciente com DM2, como forma de ultrapassar barreiras para a introdução da insulino terapia.^{7,8}

No que concerne ao risco de hipoglicemias, apesar da heterogeneidade dos critérios de definição, 13 dos 14 estudos publicados indicaram não haver redução significativa de episódios hipoglicêmicos sintomáticos ou bioquímicos com o uso de insulina isolada ou combinada com DAOs. Apenas um estudo, que associou insulina e metformina, observou menor frequência de episódios hipoglicêmicos no TC em relação ao uso de insulino terapia isolada, apesar de ter verificado melhora significativa do controle glicêmico (C).^{6,7}

Em 10 estudos cujos dados permitiram a sua análise (13 comparações), a análise global do incremento de peso corpo-

ral sugere que os pacientes que utilizaram insulina em monoterapia em uma dose noturna apresentaram um ganho de peso significativamente maior do que os grupos de pacientes que fizeram uso de insulina em uma dose noturna combinada com a metformina em forma isolada ou associada à sulfonilureia. Cinco estudos que consideraram duas ou mais doses diárias de insulina em monoterapia (NPH, pré-misturas ou análogos), em comparação com a terapia combinada de sulfonilureia ou metformina com uma ou mais doses diárias de insulina, não mostraram vantagens quanto ao melhor controle glicêmico, exceto um estudo que incluiu TC com os dois agentes associados (B).⁹⁻¹³ Em todos esses estudos, observou-se menor ganho de peso no TC. Quanto aos efeitos adversos e de abandono do protocolo a eles devido, poucos estudos fizeram um relato sistemático, o que prejudicou a avaliação.

Nos comentários finais do estudo de metanálise, os autores concluem que, em pacientes com DM2, o uso de terapia combinada de insulina com metformina, sulfonilureias ou ambas, apresenta resultados semelhantes aos da insulino terapia em uso isolado, observando-se, entretanto, um menor ganho de peso quando se a metformina era adicionada e maior redução do requerimento de insulina com o uso da sulfonilureia. A observação de Yki-Jarvinen sobre o uso de metformina combinada com insulina ao deitar (*bedtime*), por sua discrepância em relação aos demais estudos, deverá ser objeto de novos estudos conclusivos (B).⁶

Nos demais parâmetros, em todos os estudos com TC, poucos foram os pacientes que apresentaram alguma alteração na qualidade de vida e nos níveis de lipoproteínas, triglicérides e outros lipídios. Faltam estudos que indiquem as vantagens do TC no desenvolvimento de complicações macro e microvasculares.

Tratamento com outros antidiabéticos orais

Tiazolidinedionas

Estudos sobre a adição de insulina ao tratamento de pacientes que utilizam tiazolidinedionas (TZDs), como troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona, demonstraram graus variáveis de redução da HbA1c em níveis semelhantes aos observados no uso de outras DAOs (0,5 a 1,5%). Poucos são os estudos controlados, todavia, que comparam a utilização de TZDs com o uso isolado de insulina; além do mais, o órgão regulador americano Food and Drug Administration (FDA) não recomenda seu uso em pacientes que recebem insulina.

Em um grupo de 88 indivíduos com DM2, no qual se comparou o uso isolado de insulina com o uso de TC com troglitazona ou metformina, verificaram-se redução mais significativa dos níveis de HbA1c e requerimento menor da dose de insulina no grupo que recebeu TC com o uso dessa droga.¹⁵ Em outro estudo randomizado que avaliou 281 pacientes em controle glicêmico inadequado com sulfonilureia, comparando-se o uso de insulina pré-mistura isolada ou combinada com pioglitazona por 18 semanas de tratamento, observou-se redução significativa dos níveis de HbA1c no grupo que rece-

beu terapia combinada. No grupo que utilizou pioglitazona, contudo, verificou-se significativo ganho de peso (B).¹⁶ Por terem sido retiradas do mercado duas das três TZDs (troglitazona e rosiglitazona), o uso combinado de DAOs com TZDs deve, obviamente, restringir-se à utilização da pioglitazona.

Glinidas

O uso de glinidas (repaglinidas e nateglinidas) em adição à insulina demonstrou-se benéfico no controle glicêmico de pacientes que ainda dispõem de reserva de secreção de insulina (B).^{17,18} A análise conclusiva desse achado é, contudo, prejudicada em razão do pequeno número de estudos randomizados.^{18,19} Em recente estudo de metanálise sobre o uso de glinidas, no qual somente se compararam a utilização de insulina combinada com glinidas e o TC de insulina com outras DAOs (TZDs, metformina e acarbose), não se observou vantagem consistente da combinação com glinidas. Nessa metanálise, todavia, não se incluíram comparações entre o uso de insulina isolada e o uso combinado de glinidas com insulina.¹⁸

Tratamento baseado 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, foram recentemente desenvolvidas duas novas classes de fármacos: os agonistas de receptores de peptídeo semelhante a glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1), incretinomiméticos, que possuem ação mais duradoura que o hormônio natural por apresentarem maior resistência à sua degradação sistêmica, sendo administrados por via subcutânea, e os inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), disponíveis em comprimidos para administração oral, os quais reduzem e retardam a degradação do GLP-1 natural.²⁰⁻²²

Inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4

Os inibidores da DPP-4, também conhecidos como gliptinas, constituem a classe de medicamentos baseada na ação das incretinas, estando disponíveis em comprimidos orais. Em relação aos produtos incretinomiméticos, essa classe tem como vantagem a maior comodidade posológica, uma vez que a via de administração é oral, em uma ou duas tomadas diárias, podendo-se ingerir outro fármaco antidiabético oral no mesmo comprimido. Estão disponíveis comercialmente: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e alogliptina.²⁰⁻²²

Em estudos de metanálise até 2009, observou-se, em 30 artigos publicados que utilizaram um dos fármacos citados, redução dos níveis de HbA1c entre 0,4 e 0,9% em monoterapia e entre 0,45 e 1,9% em combinação com um ou dois antidiabéticos orais (metformina, sulfonilureias e TZDs) (B).²²

Além da melhora do controle glicêmico, as gliptinas levaram a efeito benéfico discreto da dislipidemia em alguns estudos, sem nenhum efeito no peso corporal. Efeitos colate-

rais gastrintestinais, como náuseas e vômitos, frequentemente observados no uso de incretinomiméticos, são raramente relatados em pacientes tratados com inibidores da DPP-4 (A). Um dos poucos efeitos indesejáveis, relatado em alguns estudos incluídos em um trabalho de metanálise sobre pacientes tratados com gliptinas, foi um discreto aumento do risco de cefaleia e de infecções respiratórias e do trato urinário (B). Eventos hipoglicêmicos são raros, predominantemente naqueles pacientes em TC com sulfonilureias.¹⁸⁻²³

Dos estudos sobre administração de drogas com ação incretínica, a maioria analisa a ação de incretinomiméticos com a insulina. Em revisão de metanálise com somente seis estudos que utilizavam inibidores da DPP-4, observou-se, no subgrupo de pacientes em uso de drogas incretinomiméticas, somente uma pequena redução dos níveis de HbA1c em relação ao uso isolado de insulina.²⁴ De forma similar, no subgrupo que utilizava inibidores da DPP-4 (cinco estudos: dois com sitagliptina, um com saxagliptina, um com alogliptina e um com vildagliptina), verificou-se redução entre 0,5 e 0,7% da HbA1c, sem mudanças no peso e com um risco baixo de hipoglicemias.²⁵ Em estudo posterior de metanálise, realizado com base em sete trabalhos dos quais participaram 3.384 pacientes com DM2 que receberam drogas inibidoras da DPP-4 em associação com insulino terapia, houve modesta redução da HbA1c (-0,58%; intervalo de confiança [IC] de 95%), decréscimo médio de 38 mg/dL da glicemia pós-prandial de 2 horas, aumento da proporção de pacientes que alcançaram o alvo de HbA1c < 7% e aumento do risco de hipoglicemia (risco relativo [RR] de 1,04) e do peso corporal (0,11 kg), em comparação ao tratamento com outros antidiabéticos orais.²⁴

Inibidores da α -glicosidase

Poucos são os estudos randomizados controlados, de longa duração e elevada casuística de pacientes, que analisaram o TC de inibidores da α -glicosidase com outros agentes antidiabéticos orais ou insulina. Em um estudo realizado com 188 pacientes idosos com DM2, Sun *et al.*²⁵ compararam o uso de insulina bifásica Novolin® 30R ou Lantus® (glargina) associada a acarbose 50 mg por 32 semanas. Os autores observaram redução significativa da glicemia de jejum e das glicemias de 2 horas no teste de tolerância oral à glicose, bem como nos níveis de HbA1c, colesterol e triglicérides em ambos os grupos. Apesar de ocorrerem menos eventos hiperglicêmicos no grupo que utilizou insulina basal glargina (Lantus®), a diferença em relação ao grupo que recebeu Novolin® 30 R não foi estatisticamente significativa. Assim sendo, a eficácia desse tipo de associação requer comprovação por um número maior de estudos.

Inibidores do cotransportador de sódio/glicose 2

Drogas inibidoras do cotransportador de sódio/glicose 2 (*sodium/glucose cotransporter 2*, SGLT2) constituem uma nova estratégia para o controle glicêmico de pacientes diabéticos. Ao inibir seletivamente o SGLT2 – um transportador de alta afinidade e alta capacidade localizado no segmento S1 do tú-

bulu convoluto proximal do néfron, que tem a função fisiológica de promover a reabsorção da glicose do filtrado glomerular –, essa classe farmacológica de antidiabéticos orais promove maior excreção da glicose urinária, favorecendo a redução da glicemia independentemente da secreção endógena ou da ação da insulina. Além de permitir reduzir a hiperglicemia por promover uma maior excreção da glicose, o tratamento com SGLT2 pode ainda ter como uma vantagem adicional ao paciente promover a perda de peso e reduzir a retenção de fluidos por estimular a natriurese.

Atualmente, estão disponíveis no Brasil três fármacos com esse mecanismo de ação, os quais são administrados por via oral, em dose única diária, e apresentam indicações similares: dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina. Esses medicamentos geralmente são utilizados no controle glicêmico de pacientes com DM2, tanto em monoterapia como em combinação com outros antidiabéticos orais ou insulino-terapia.²⁶

Alguns estudos clínicos randomizados e controlados com placebo e que incluíram um número elevado de pacientes tem sido publicados utilizando estes três produtos em combinação com a insulino-terapia em pacientes que apresentavam um controle glicêmico. Dois estudos compararam a introdução da empagliflozina em doses de 10 ou 25 mg em pacientes DM2 obesos com controle glicêmico insatisfatório com a insulino-terapia isolada que utilizavam respectivamente insulina em múltiplas doses por 52 semanas e insulina basal por 78 semanas. No grupo que utilizava insulina em múltiplas doses (375 pacientes em comparação com 188 utilizando placebo) após a adição da empagliflozina foi observada uma redução significativa dos valores de A1c (10 mg: -0,81 +/- 0,005%, 25 mg: -1,18 +/- 0,08%) e mais pacientes obtiveram valores de A1c < 7% com empagliflozina (31-42%) em comparação ao grupo que utilizou placebo. O uso de 10 e 25 mg de empagliflozina reduziu significativamente ($p < 0,01$) respectivamente a dose de insulina diária -9 a -11%, $p < 0,01$ e o peso dos pacientes (-2,4 a -2,5%) quando comparado ao grupo placebo. No estudo que utilizava insulina basal (324 pacientes comparados com 178 que utilizavam placebo), observou-se também uma redução significativa dos valores A1c (10 mg: -0,8 +/- 0,1% e 24 mg: -0,7 +/- 0,1) com reduções significativas das doses de insulina e da redução do peso e da pressão sistólica em comparação ao grupo que utilizava placebo.^{26,27}

Em outros dois estudos duplos-cegos que utilizaram insulina em doses elevadas e múltiplas, a introdução de canagliflozina em doses de 100 e 300 mg reduziu os valores de HbA1c, respectivamente, entre -0,62 e -0,82 (0,73 e 0,93%) após 52 semanas, verificando-se, também, redução significativa do peso corporal ($p < 0,01$).²⁸

Finalmente, um estudo do qual participaram 808 pacientes com DM2 em uso de altas doses de insulina, com controle glicêmico inadequado, demonstrou, após 108 semanas de acompanhamento, melhoria do controle glicêmico (HbA1c entre -0,6 e 0,8%) nos grupos que utilizavam 2,5, 5 e 10 mg de dapagliflozina, em comparação com o grupo que recebeu placebo (-0,4%). Nos grupos tratados com dapagliflozina, observou-se redução significativa do peso corporal em relação ao grupo que utilizou placebo, sem aumento dos episódios de hipoglicemia.²⁹

Em todos os estudos, o efeito colateral mais relevante foi o aumento dos casos de infecções urogenitais em fases mais precoces do tratamento.

Combinação simultânea de duas ou mais drogas antidiabéticas orais com insulina

Considerando-se que as DAOs comercialmente disponíveis possibilitam maior individualização terapêutica com base no perfil fisiopatológico de cada paciente com DM2, o uso combinado de dois ou mais desses agentes terapêuticos, com diferentes mecanismos fisiopatológicos de ação, tem sido mais frequente. Recentemente, têm sido publicados alguns estudos que incluem uso duplo ou triplo de DAOs. Em virtude, porém, da multiplicidade de combinações, do tempo de uso e da variabilidade de doses, a comparação de resultados entre os diferentes estudos realizados torna-se difícil. A seguir, apresentam-se alguns resultados de estudos mais relevantes recentemente publicados.

Muitos estudos avaliam a eficácia dos fármacos não somente na melhoria do controle glicêmico, mas também na redução de efeitos indesejáveis, como o risco de hipoglicemias e o ganho de peso corporal, e de efeitos colaterais associados individualmente a esses agentes, os quais poderiam contraindicar o seu uso ou aumentar o risco de outras comorbidades.

Gautier *et al.*,³⁰ avaliando o uso de insulina glargina por 24 semanas, em combinação com sulfonilureias e vildagliptina, observaram maior eficácia no controle glicêmico com a introdução dessas DAOs, mas verificaram menor frequência de hipoglicemias no grupo que utilizava somente vildagliptina. Chan *et al.*,³¹ considerando a terapêutica com insulina glargina em adição ao uso de metformina e sitagliptina, observaram (em comparação com o uso isolado sem essas DAOs), em 74 pacientes com DM2, após 12 semanas de uso, redução da HbA1c de 1%, com ganho de peso de 1,3 kg e diminuição do número total de hipoglicemias.

Park *et al.*,³² adicionando insulina glargina combinada a doses fixas de metformina, glimepiride ou metformina mais glimepiride em 99 pacientes com controle glicêmico inadequado, observou de maneira geral um aumento significativamente melhor do controle glicêmico quando a insulina glargina foi associada à metformina mais a glimepiride em relação às demais combinações de ADOs. Ihana *et al.*,³³ no estudo de 16 pacientes que receberam insulina glargina em associação com as DAOs miglitol e metiglinida e/ou metformina, observaram redução conjunta (potencialmente mais efetiva e segura) das glicemias basal e pós-prandial.

Seufert *et al.*,³⁴ analisando a introdução de insulina glargina em uma dose fixa de metformina e de inibidores da DPP-4, observaram, em 1.262 pacientes incluídos, após 20 semanas de estudo, relevante melhoria do controle glicêmico, sem efeitos no peso corporal e com baixas taxas de hipoglicemia. Em estudo de metanálise, que levou em conta 2.091 pacientes de quatro estudos, Owens *et al.*,³⁵ avaliando a eficácia e o risco de hipoglicemias pela adição de insulino-terapia com insulina

glargina ou insulina NPH com diferentes DAOs, demonstraram uma porcentagem similar de indivíduos em ambos os grupos que atingiram A1c < 7%, mas observou-se uma tendência a menores níveis glicêmicos no jejum e de episódios de hipoglicemia no grupo que utilizou a insulina glargina. O uso combinado de insulina e DAOs impactou o tratamento ao reduzir o controle glicêmico e o risco de hipoglicemia nos dois grupos (glargina e NPH).

Duas publicações baseadas no trabalho observacional *Study of Once Daily Levemir®* (SOLVE),^{36,37} que avaliaram 17.374 pacientes em que foi introduzida a insulina detemir associada a diferentes DAOs (sulfonilureias, metformina, inibidores do DPP-4 e tiazolidenidionas) indicaram que, após 24 semanas de estudo, uma redução de 1,3% nos valores de A1c que entretanto foram acompanhados de um discreto aumento dos episódios de hipoglicemia, indicando que a introdução de uma dose diária da insulina detemir em pacientes utilizando DAOs se mostrou efetiva e segura. Em um estudo no qual a insulino terapia de seis pacientes teve como base a insulina degludeca associada a doses fixas de metiglinida e voglibose ou linagliptina, observou-se, após 8 semanas de estudo, redução das áreas compreendidas sob as curvas glicêmicas pós-prandiais em comparação com o uso isolado de insulino terapia, tendo esse efeito sido mais eficaz no grupo que recebeu metiglinida e voglibose em relação ao grupo tratado com linagliptina.³⁸

Finalmente, em um estudo de metanálise que incluiu um total de 1.758 pacientes avaliados em cinco publicações, o qual comparou o uso de insulina bifásica 70/30 ou glargina

associada a diferentes DAOs, indicou que um melhor controle glicêmico foi observado no grupo de pacientes que utilizaram como insulino terapia a insulina bifásica em comparação ao uso da insulina glargina, sem ter sido observado um aumento de risco de hipoglicemias, mas com um aumento discretamente maior de peso.^{7,14}

Considerações finais

O TC de insulina com DAOs permite controle similar ou até superior ao obtido com o uso isolado de insulina, quando ela é administrada tanto em uma única dose diária como em múltiplas doses. O TC com metformina teria como potencial vantagem melhor controle glicêmico associado a menor ganho de peso e menor risco de hipoglicemia.

Em comparação à monoterapia com insulina, o TC pode reduzir o requerimento diário de insulina, especialmente com o uso de sulfonilureias, TZDs e inibidores da DPP-4 e do SGLT2; em indivíduos obesos, pode retardar o ganho de peso geralmente associado à insulino terapia. Ademais, o TC com uma dose noturna de insulina pode favorecer a aceitação do paciente ao uso desse hormônio.

O emprego simultâneo de duas ou mais DAOs pode melhorar o controle glicêmico, evitar ou amenizar o ganho de peso e diminuir a quantidade de insulina necessária em insulino terapia isolada. A eficácia dos resultados dependerá, entretanto, das características clínicas e fisiológicas do paciente, tendo em vista, também, os potenciais efeitos colaterais individuais das diferentes drogas orais.

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	A
O DM2 é uma doença de característica progressiva, de modo que, com o evoluir da afecção, é necessária a introdução de insulino terapia	A
Em pacientes em monoterapia e especialmente no uso combinado de metformina, sulfonilureias e tiazolidenidionas 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
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
O uso combinado de metformina com insulina, administrada em uma dose, mostrou menor risco de hipoglicemias noturnas	C
O uso combinado de incretinomiméticos possibilita, além de redução significativa da HbA1c, redução moderada do peso corporal do paciente	A
O uso de inibidores de DPP-4 resulta no estímulo da secreção da insulina e menor secreção de glucagon pancreático	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	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

- Intensive blood-glucose control with sulfonylureas 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.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281(21):2005-12.
- 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, Ramirez G, Tuley M, Friedberg SJ. Is combination of sulfonylurea and insulin useful in NIDDM patients? A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1992;15(8):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, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combination of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003418.
- Goudswaard AN, Stolk RP, Zuitthoff P, de Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract*. 2004;53(5):393-9.
- Eskesen 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, Adèr HJ, Endbers AM, Iperen AV 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;19(2):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, Shestakova M. Biphasic aspart insulin 30 plus metformin and effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(1):39-48.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080-6.
- Rys P, Wojcienchowski S, Siekja S, Malecki P, Hak L, Malecki MT. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014; 68(3): 304-13.
- Raz I, Stranks S, Filipczac R, Joshi P, Lertoft B, Rastam J 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(9):1432-43.
- De Luis DA, Aller R, Cuellar L, Terroba C, Ovalle H, Izaola O et al. Effect of repaglinide addition to NPH insulin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1844-5.
- Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. 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(10):1685-90.
- Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004654.
- 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, Monti L, Piatti PM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes: a review of clinical results. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(Suppl 2):S102-7.
- White J. Efficacy and safety of incretin-based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc*. 2009;49(Suppl 1):S30-40.
- Fakhoury WK, 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(1):44-57.
- Goldenberg R. Insulin plus incretinagent combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(3):431-45.
- Chen C, Yu Q, Zhang S, Yang P, Wang CY. Assessing the efficacy and safety of combined DPP-4 inhibitor and insulin treatment in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):14141-50.
- Sun Y, Shao L, Niu X, Liu Y, Ge J, Jiang H et al. Clinical effectiveness of Novolin® 30R versus Lantus® combined with Glucobay® treatment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus controls by oral hypoglycemic agents: a randomized study. *J Int Med Res*. 2014;42(4):993-1001.
- Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1815-23.
- Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(10):936-48.
- Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey K, Fulcher G, Ways K et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):403-11.
- Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses off insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2004;16(2):124-36.

30. Gautier JF, Monguillon P, Verier-Mine O, Valensi P, Fiquet B, Dejager S et al. Which oral antidiabetic drug to combine with metformin to minimize the risk of hypoglycemia when initiating basal insulin? A randomized controlled trial of DPP-4 inhibitor versus insulin secretagogues. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;116:26-8.
31. Chan JC, Aschner P, Owens DR, Picard S, Vincent M, Dain MP et al. Triple combination of insulin glargine, sitagliptin and metformin in type 2 diabetes: EASIE post-hoc analysis and extension trial. *J Diabetes Complications.* 2015;29(1):134-41.
32. Park CY, Kang JG, Chon S, Noh J, Oh SJ, Lee CB et al. Comparison between the therapeutic effect of metformin, glimepiride and their combination as an add-on treatment to insulin glargine in uncontrolled patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2014;9(3):e87799.
33. Ihana N, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kishimoto M, Kajio H, Noto H et al. Improvement of both fasting and post prandial glycemic control by two-step addition of miglitol and mitiglinide to basal insulin therapy: a pilot study. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6:48.
34. Seufert J, Pegelow K, Bramlage P. Efficacy and safety of insulin glargine added to a fixed-dose combination of metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: results of the GOLD observational study. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:711-7.
35. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral diabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;124:57-65.
36. Vora J, Caputo S, Damci T, Orozco-Beltran D, Pan C, Svendsen AL et al. Effect of once-daily insulin detemir on oral antidiabetic drug (OAD) use in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(2):136-43.
37. Ross S, Dzida G, Ji Q, Kaiser M, Ligthelm R, Meneguini L et al. Safety of once-daily insulin detemir in patients with type 2 diabetes treated with oral hypoglycemic agents in routine clinical practice. *J Diabetes.* 2014;6(3):243:50.
38. Ihana-Sugiyama N, Yamamoto-Honda R, Sugiyama T, Tsujimoto T, Kakei M, Noda M. Cross-over study comparing postprandial glycemic increase after addition of a fixed-dose Mitiglinide/Voglibose combination or a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor to basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit Basic Res.* 2017; 23:36-44.

Tratamento fitoterápico: existe comprovação científica?

Introdução

O tratamento do paciente com diabetes *mellitus* (DM) é sempre realizado com terapias farmacológicas. Embora a mudança de estilo de vida (redução alimentar e prática regular de exercício físico) seja um dos pilares do tratamento, todos os pacientes com DM deverão receber pelo menos um medicamento que ajude a controlar seus níveis plasmáticos de glicose. Por esse motivo, sempre é preciso buscar novas opções que promovam o controle glicêmico desses pacientes.

Número significativo de medicamentos vem de substâncias encontradas nas mais diversas plantas, incluindo flores e folhas. Alguns exemplos clássicos envolvem a metformina e o inibidor do cotransportador de sódio/glicose 2 (*sodium/glucose cotransporter 2*, SGLT2), ambos derivados de substâncias presentes em plantas. Dessa forma, parece óbvio pressupor que inúmeras substâncias se encontram em diferentes fitoterápicos que podem ter efeito na redução da glicemia. Em um país com as dimensões do Brasil, e com uma cultura popular tão rica, imagina-se que existam diversos fitoterápicos utilizados no tratamento da glicose. Inúmeras dúvidas surgem, entretanto, sobre esses produtos: quais os seus mecanismos de ação? Quais as suas vias de metabolização? Qual a dose mínima e a máxima efetiva? Quais os efeitos colaterais?

O objetivo deste capítulo é apresentar alguns dos principais fitoterápicos utilizados no tratamento do DM, discutindo o nível de evidência e o conhecimento atual que se tem de cada um deles.

Chá de pata-de-vaca

O famoso chá de pata-de-vaca talvez seja um dos tratamentos alternativos do diabetes mais populares no Brasil. O nome científico da pata-de-vaca é *Bauhinia variegata* (L.*), pertencente à família *Fabaceae*, subfamília *Caesalpinioideae*. Essa planta é originária da Ásia, mais precisamente China e Índia. No Brasil, o gênero *Bauhinia* encontra-se desde o Piauí até o Rio Grande do Sul, nas formações florestais do complexo atlântico e nas matas de planalto. Suas flores variam de brancas, róseas, roxo pálido até avermelhadas. Além das possíveis propriedades medicinais (discutidas a seguir), essa planta também é muito utilizada no paisagismo, exatamente pela notória beleza de suas flores. Quanto à origem do nome pata-de-vaca, tem relação

com o formato de suas folhas, que, de alguma forma, lembram a pata de uma vaca.

Embora uma pesquisa na Internet mostre inúmeros sites que comentam as propriedades antidiabéticas da pata-de-vaca, a literatura científica não é tão rica assim. Chama a atenção o fato de não existir nenhum estudo clínico que avalie os efeitos do chá de pata-de-vaca em humanos. Os pouquíssimos estudos disponíveis (somente três) investigam apenas seus efeitos em ratos.¹⁻³ Assim, apesar de a planta realmente ter algumas propriedades que ajudam a baixar os níveis de glicose (novamente, demonstradas apenas em ratos), não se conhecem os efeitos colaterais que podem estar associados ao seu uso. Da mesma maneira, não se sabem a dose mínima e a máxima, nem a possível interação com outros medicamentos para diabetes e, ainda, outros efeitos que ela teria no corpo humano.

Um dos estudos mais interessantes foi realizado na Universidade Estadual do Norte Fluminense, em Campos dos Goytacazes (Rio de Janeiro).⁴ Nele, os autores conseguiram identificar nas folhas da pata-de-vaca uma proteína que é estruturalmente parecida com a insulina bovina. Com essa similaridade estrutural, a molécula presente no chá pode funcionar parcialmente como a própria insulina produzida pelo corpo humano. Vale a pena ressaltar que, embora esses resultados sejam extremamente promissores e interessantes, apenas demonstram que ainda há muito a pesquisar antes de começar a utilizá-la no tratamento do diabetes. Não se sabe a potência dessa molécula, nem a dose ideal e, principalmente, não se conhece o risco de hipoglicemia associado ao seu uso. Não se sabe, também, como ela é metabolizada, nem outros efeitos que ela teria no corpo humano. A literatura científica sugere que essa planta pode ter outros efeitos além daqueles na glicose; muita pesquisa, portanto, ainda é necessária antes de sua indicação para o tratamento do diabetes ou de qualquer outra doença.

Chá de insulina

O nome científico da insulina vegetal é *Cissus sicyoides* L., uma trepadeira também conhecida como anil-trepador, uva-brava ou cipó-pucá. O termo “insulina vegetal” é resultado justamente de seu grande uso pela população para o tratamento do diabetes. As folhas também são utilizadas no tratamento de reumatismo e abscessos, servindo, ain-

* Descrito por Carl von Linné (1707-1778). A letra L, atribuída ao nome de algumas plantas, constitui homenagem ao consagrado botânico.

da, como ativadoras da circulação sanguínea. Dessa forma, deve-se esclarecer um primeiro conceito importante: a insulina vegetal não tem nenhuma relação com a insulina produzida pelas células pancreáticas; esse nome é invenção da própria população devido ao seu uso disseminado no tratamento do diabetes.

Agora, é preciso determinar se esse conhecimento popular tem respaldo científico, isto é, se existem estudos que avaliam os efeitos dessa planta nos níveis de glicose. O interessante é que não só os estudos existem, como, em sua maioria, foram publicados por grupos de pesquisa do Brasil.

Para começar a discussão, avaliem-se os estudos em modelos animais. O primeiro estudo foi publicado em 2001 por Beltrame *et al.*,⁵ da Universidade Estadual de Maringá. Nele, a utilização de um extrato de *Cissus sicyoides* L. não promoveu melhora dos níveis de glicose de ratos com diabetes induzido por medicação; pelo contrário, até mesmo levou a uma piora da glicemia. Repetindo as palavras dos autores: “os dados, ao contrário do conhecimento popular, não revelaram propriedades antidiabéticas da *Cissus sicyoides* L.”. Existem, entretanto, estudos em animais que apontam para o outro lado. O segundo deles foi publicado em 2003 por um grupo de pesquisadores de Araraquara.⁶ Os autores demonstraram que, em ratos com diabetes, o extrato da insulina vegetal levou a uma redução dos níveis de glicose.

Os mesmos resultados foram encontrados em um estudo de 2004. Viana *et al.*,⁷ do Ceará, demonstraram que a utilização de um extrato de *Cissus sicyoides* L. por 7 dias em ratos com diabetes levou a uma diminuição média de 25% dos níveis de glicose e, também, dos de triglicérides.⁷ Apesar disso, houve um pequeno aumento dos níveis de enzimas hepáticas. Os benefícios sobre os níveis de glicose ainda foram demonstrados por um grupo de pesquisadores do Japão.⁸ Esses efeitos deletérios sobre as enzimas hepáticas não puderam, contudo, ser explicados pelos autores. Parece, então, haver algumas evidências bem interessantes, em modelos animais, de que o extrato da insulina vegetal pode realmente levar a uma redução dos níveis de glicose.

Os estudos em humanos são bem mais escassos que aqueles em animais. O único estudo disponível foi realizado em 2008 por uma equipe de pesquisadores da Universidade Federal da Paraíba.⁹ Os autores trataram 14 indivíduos com intolerância à glicose (o chamado pré-diabetes) e 12 indivíduos com diabetes, administrando o chá da insulina vegetal por um período de 7 dias. Observaram que, em pacientes com pré-diabetes, houve uma pequena melhora da glicose 2 horas após a ingestão de glicose. Nos pacientes com diabetes, nenhum efeito sobre a glicemia ou sobre os níveis de insulina foi verificado. A principal conclusão dos autores é que são necessários mais estudos para que os reais efeitos da insulina vegetal no tratamento do diabetes possam ser realmente conhecidos. Vale ressaltar que o estudo avaliou pacientes por apenas 1 semana.

Em resumo, ainda existe muito o que aprender sobre a *Cissus sicyoides* L., o famoso chá de insulina. O que se sabe hoje é que, embora ele tenha esse nome, não apresenta relação com a insulina produzida pelo corpo ou administrada no tratamento do diabetes. Essa folha parece ter efeitos be-

néficos sobre a glicose, mas ainda não se conseguiu demonstrar realmente esse efeito em humanos. Além disso, também não se tem um possível mecanismo para esses efeitos, nem mesmo conhecimento de todos os efeitos colaterais. Dessa forma, é possível concluir que o chá não deve ser utilizado para o tratamento do DM até que mais pesquisas sejam feitas, a fim de demonstrar tanto a sua eficácia quanto os seus possíveis efeitos colaterais.

Chá verde

O chá verde é um fitoterápico tipicamente utilizado para o tratamento da obesidade. Algumas pessoas, entretanto, também o utilizam com base em possíveis efeitos benéficos sobre os níveis de glicose. O chá verde é rico em diversos tipos diferentes de polifenóis. Acredita-se que alguns desses polifenóis possam modular a ligação da noradrenalina ao seu receptor, o que levaria ao aumento da síntese do monofosfato cíclico de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) e da taxa metabólica basal. Dessa forma, o principal efeito do chá verde seria a hiperativação do sistema nervoso simpático de maneira similar a outros termogênicos.

Os efeitos do chá verde na obesidade já foram avaliados em diferentes estudos, tanto em modelos humanos como em modelos animais. Em 2014, os resultados do chá verde para o tratamento da obesidade em humanos foram publicados em uma metanálise. Embora tenham sido encontrados 154 artigos sobre o assunto, apenas cinco estudos apresentavam qualidade suficiente que justificasse a inclusão na publicação. O principal resultado da metanálise foi que o chá verde não apresentou efeito significativo no peso corporal. Os autores concluem:

Existe pouca evidência de alta qualidade (ensaios controlados randomizados, duplos-cegos, com duração mínima de 12 semanas) e com metodologia homogênea. Não se pode estabelecer, com base na evidência científica avaliada, uma recomendação para consumo de chá verde para diminuição ou modificação da composição corporal.

Inúmeros estudos publicados avaliam a eficácia do chá verde (ou de seu extrato) tanto em pacientes com DM como em pacientes que apresentam risco para DM. Metanálise analisou os efeitos do chá verde ou do seu extrato em parâmetros glicêmicos de pacientes considerados de risco para o desenvolvimento de DM. Foram incluídos sete estudos clínicos com um total de 510 participantes.¹⁰ Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos tratados com chá verde em relação a: glicemia de jejum ou 2 horas após sobrecarga com dextrosol (teste oral de tolerância à glicose), insulinemia de jejum, modelo matemático de avaliação da homeostase para resistência à insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance*, HOMA IR) ou hemoglobina glicada (HbA1c).

Quanto aos seus efeitos em pacientes com DM, metanálise publicada em 2016¹¹ avaliou 10 estudos que incluíram 608 pacientes. Assim como os resultados descritos anteriormente,

o uso de chá verde não levou a resultados significativos em HOMA IR, glicemia de jejum, colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicérides, índice de massa corporal e pressão arterial (sistólica e diastólica). Desse modo, nenhum benefício do chá verde foi demonstrado em pacientes com DM.

Jambolão

O jambolão é conhecido por uma grande variedade de nomes: jalão, kambol, jambo, azeitona-do-nordeste, ameixa roxa, murta, baga-de-freira, guapê, jambuí, azeitona-da-terra, entre outros. Seu nome científico é *Syzygium cumini*, planta pertencente à família *Myrtaceae*. Seu fruto é uma baga (parecida com a azeitona) de coloração inicialmente branca, que se torna vermelha e, posteriormente, preta, quando madura. A semente fica envolvida por uma polpa carnosa e comestível, doce, mas adstringente, agradável ao paladar. No Brasil, o fruto é geralmente consumido *in natura*, mas a fruta pode ser processada em compotas, licores, vinhos, vinagre, geleias, tortas, doces etc.

As propriedades medicinais do jambolão não são atribuídas apenas ao seu fruto. Existem relatos de inúmeras propriedades atribuídas também ao caule e às folhas. Dentre elas, destacam-se ações anti-inflamatórias e carcinogênicas (caule), bem como antibacterianas, antivirais, antifúngicas e antialérgicas (folhas). Logicamente, essas propriedades são extremamente controversas. Quanto aos efeitos sobre os níveis de glicose, encontram-se relatos de que o caule, o fruto e as folhas atuam no metabolismo da glicose. Mais interessante ainda, acredita-se que alguns desses relatos tenham mais de 100 anos, antes mesmo da descoberta da insulina. O que realmente existe, porém, de evidência científica?

É interessante observar que vários artigos científicos sobre o jambolão foram escritos e publicados por grupos brasileiros. Alguns dos principais artigos são de Teixeira *et al.*,¹²⁻¹⁵ do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Esses artigos foram publicados em algumas importantes revistas científicas.¹²⁻¹⁵

Existe uma série de estudos em modelos experimentais (ratos e camundongos), com resultados bem controversos, sobre os efeitos do jambolão. Além do grupo de Porto Alegre, um dos estudos foi publicado por um grupo da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.¹⁶ Nesse trabalho, os autores demonstraram que, após 7 dias de tratamento de ratos com um extrato da *Syzygium cumini*, houve redução dos níveis de glicose nos animais. Os autores especulam que esse achado não seria resultado do efeito direto sobre a glicose, mas de um efeito sobre a diminuição do peso e da ingestão alimentar dos ratos. Outro estudo, publicado por um grupo de pesquisadores da Índia, também demonstrou redução dos níveis de glicose dos camundongos com algumas frações do *Syzygium cumini*, mas considerou esse achado um efeito indireto da quantidade de fibras presentes no preparado utilizado.¹⁷ Mais recentemente, estudo publicado por um grupo de pesquisadores do Centro de Ciências da Saúde da Universidade de Santa Maria demonstrou que o extrato do jambolão foi capaz de reduzir a glicemia em um modelo ani-

mal e sugeriu, inclusive, um mecanismo para isso. Esses são apenas alguns dos trabalhos que realmente demonstram os efeitos benéficos do jambolão sobre a glicose. Vale ressaltar, entretanto, que são sempre modelos animais.¹⁸

Existem apenas alguns estudos em humanos. O primeiro, publicado em 2000, avaliou os efeitos do chá de folhas de jambolão em indivíduos saudáveis, não tendo conseguido demonstrar nenhum efeito sobre os níveis de glicose. Em um segundo trabalho, os autores compararam três tipos diferentes de tratamento em pacientes com diabetes tipo 2: placebo, glibenclamida (um conhecido medicamento para o tratamento do diabetes) e chá de folhas de *Syzygium cumini*. Após 28 dias de tratamento, os autores demonstraram que, enquanto a glibenclamida promoveu redução significativa dos níveis de glicose, o chá de folhas de jambolão comportou-se exatamente como o placebo, isto é, sem nenhum efeito clínico significativo sobre os níveis de glicose. Finalmente, um terceiro estudo, agora com 27 pacientes, também não demonstrou efeito do jambolão sobre a glicose de pacientes diabéticos.

Se os efeitos do jambolão sobre a glicose são controversos, os mecanismos envolvidos são ainda mais. Ao consultar a literatura disponível, diversos mecanismos são propostos por diferentes autores, sem nenhum consenso específico. Os possíveis mecanismos de ação já foram propostos: inibição da alimentação e perda de peso, inibição da absorção de glicose, inibição de uma enzima responsável pelo metabolismo da glicose, inibição da enzima amilase etc.

Em resumo, os efeitos do jambolão no tratamento do diabetes ainda não foram completamente elucidados. Apesar de haver relatos (alguns deles bem antigos) sobre a eficácia dessa planta (do caule ao fruto), além de diversos resultados benéficos em estudos com modelos animais, os resultados em humanos não são muito promissores. Além disso, os mecanismos de ação permanecem indeterminados. Como outros produtos populares, o jambolão não deve ser utilizado de maneira isolada no tratamento do diabetes. É importante ressaltar que estudos em animais não permitem a análise dos efeitos colaterais da medicação (embora os estudos em humanos sugiram que haja alguns efeitos gastrintestinais); ademais, esses efeitos precisam ser bem estabelecidos em humanos para que se alinhem os riscos e os benefícios da medicação. Há, portanto, necessidade de novos estudos para que o efeito do jambolão sobre a glicose possa ser completamente elucidado.

Quadro 1. Recomendações e conclusões

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Não existe nenhuma evidência que justifique a utilização de qualquer tipo de fitoterápico para o tratamento do DM.	–

DM: diabetes *mellitus*.

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. Pepato MT, Keller EH, Baviera AM, Kettelhut IC, Vendramini RC, Brunetti IL. Anti-diabetic activity of *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2002;81(2):191-7.
2. Silva FR, Szpoganicz B, Pizzolatti MG, Willrich MA, de Sousa E. Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2002;83(1-2):33-7.
3. Rajani GP, Ashok P. In vitro antioxidant and antihyperlipidemic activities of *Bauhinia variegata* Linn. *Indian J Pharmacol.* 2009;41(5):227-32.
4. Azevedo CR, Maciel FM, Silva LB, Ferreira AT, da Cunha M, Machado OL et al. Isolation and intracellular localization of insulin-like proteins from leaves of *Bauhinia variegata*. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(11):1435-44.
5. Beltrame FL, Sartoretto JL, Bazotte RB, Cuman RN, Cortez DAG. Estudo fitoquímico e avaliação do potencial anti-diabético do *Cissus sicyoides* L. (Vitaceae). *Quim Nova.* 2001;24:783-5.
6. Pepato MT, Baviera AM, Vendramini RC, Perez MP, Kettelhut IC, Brunetti IL. *Cissus sicyoides* (princess vine) in the long-term treatment of streptozotocin-diabetic rats. *Biotechnol Appl Biochem.* 2003;37(Pt 1):15-20.
7. Viana GS, Medeiros AC, Lacerda AM, Leal LK, Vale TG, Matos FJ. Hypoglycemic and anti-lipemic effects of the aqueous extract from *Cissus sicyoides*. *BMC Pharmacol.* 2004;4:9.
8. Mori T, Nishikawa Y, Takata Y, Kashiuchi N, Ishihara N. Effect of insulin leaf extraction on development of diabetes: comparison between normal, streptozotocin-induced diabetic rats and hereditary diabetic mice. *J Japanese Soc Nutr Food Sci.* 2001;54:197-203.
9. Santos HB, Modesto-Filho J, Diniz MFFM, Vasconcelos THC, Pereira FSB, Ramalho JA et al. Avaliação do efeito hipoglicemiante de *Cissus sicyoides* em estudos clínicos fase II. *Rev Bras Farmacogn.* 2008;18(1):70-6.
10. Wang X, Tian J, Jiang J, Li L, Ying X, Tian H et al. Effects of green tea or green tea extract on insulin sensitivity and glycaemic control in populations at risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27(5):501-12.
11. Li Y, Wang C, Huai Q, Guo F, Liu L, Feng R et al. Effects of tea or tea extract on metabolic profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of ten randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):2-10.
12. Teixeira CC, Pinto LP, Kessler FH, Knijnik L, Pinto CP, Gastaldo GJ et al. The effect of *Syzygium cumini* (L.) skeels on post-prandial blood glucose levels in non-diabetic rats and rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol.* 1997;56(3):209-13.
13. Teixeira CC, Rava CA, Silva PM, Melchior R, Argenta R, Alselmi F et al. Absence of antihyperglycemic effect of jambolan in experimental and clinical models. *J Ethnopharmacol.* 2000;71(1-2):343-7.
14. Teixeira CC, Fuchs FD, Weinert LS, Esteves J. The efficacy of folk medicines in the management of type 2 diabetes mellitus: results of a randomized controlled trial of *Syzygium cumini* (L.) skeels. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(1):1-5.
15. Teixeira CC, Fuchs FD. The efficacy of herbal medicines in clinical models: the case of jambolan. *J Ethnopharmacol.* 2006;108(1):16-9.
16. Oliveira AC, Endringer DC, Amorim LA, Brandão MGL, Coelho MM. Effect of the extracts and fractions of *Baccharis trimera* and *Syzygium cumini* on glycaemia of diabetic and non-diabetic mice. *J Ethnopharmacol.* 2005;102(3):465-9.
17. Pandey M, Khan A. Hypoglycaemic effect of defatted seeds and water soluble fibre from the seeds of *Syzygium cumini* (Linn.) skeels in alloxan diabetic rats. *Indian J Exp Biol.* 2002;40(10):1178-82.
18. Bopp A, De Bona KS, Bellé LP, Moresco RN, Moretto MB. *Syzygium cumini* inhibits adenosine deaminase activity and reduces glucose levels in hyperglycemic patients. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23(4):501-7.

Uso de suplementos alimentares em pacientes com diabetes *mellitus*

Contextualização

A Lei de Saúde e Educação sobre Suplementos Dietéticos (*Dietary Supplement Health and Education Act*), de 1994, define suplemento alimentar ou dietético como o produto tomado por via oral, que contém um ou mais ingredientes dietéticos destinados a complementar a dieta. Esses ingredientes dietéticos podem consistir em vitaminas, minerais, ervas, aminoácidos e outras substâncias, podendo ser utilizados sob várias formas, incluindo comprimidos, cápsulas, géis, soluções líquidas, pós e barras.¹

O uso de suplementos alimentares como terapia alternativa ou terapia adjunta às práticas convencionais é tema que atrai cada vez mais interesse.^{2,3} O primeiro aspecto importante, ao discuti-lo, é bastante evidente: os suplementos alimentares não são considerados drogas; em vez disso, enquadram-se na categoria de alimentos. Por consequência, tanto os pacientes quanto os profissionais devem ficar cientes de que os suplementos alimentares não estão sujeitos aos mesmos padrões regulatórios da agência internacional Food and Drug Administration (FDA) relativos a drogas.

Como repercussão mais relevante desse fato, os fabricantes de suplementos não são obrigados a obter aprovação da FDA para comercializar seus produtos; ademais, eles próprios são os responsáveis por determinar a segurança de seus produtos. Em outras palavras, a menos que um suplemento contenha um novo ingrediente dietético (não vendido nos Estados Unidos da América antes de 1994), seu fabricante não precisa fornecer à agência FDA nenhuma evidência de que o produto seja seguro ou eficaz. Além disso, os próprios fabricantes de suplementos são responsáveis por estabelecer suas diretrizes práticas, a fim de garantir que os produtos contenham o que alegam conter e que sejam seguros. A FDA apenas recomenda que se usem boas práticas de fabricação, garantindo que eles sejam produzidos em ambiente com padrões mínimos de qualidade quanto a limpeza e segurança, documentação rigorosa e testes internos. Ainda, a FDA não pode remover um suplemento do mercado, a menos que se comprove algum risco.

Outro aspecto que deve ser ressaltado, ao discutir dados referentes ao uso de suplementos alimentares, especialmente em subgrupos específicos, tais como pacientes com diabetes, é que os dados costumam ser escassos, provenientes, via de regra, de estudos com reduzido número de pacientes, de curta duração e, às vezes, não controlados por placebo e sem dose-padrão. Assim sendo, é muito difícil estabelecer recomenda-

ções formais para o uso de suplementos em diabéticos com base nos resultados desses estudos.

Apresentam-se a seguir os suplementos mais utilizados em prevenção e/ou tratamento do diabetes.

Suplementos para atletas

A seguir, abordam-se alguns dos suplementos utilizados primariamente por atletas, tanto para hipertrofia muscular quanto para melhora do desempenho físico, os quais estão inseridos no grupo A da classificação do Instituto Australiano de Esporte (Australian Institute of Sport, AIS), ou seja, são considerados eficazes, seguros e éticos.⁴

Proteína do soro do leite

A proteína do soro do leite (*whey protein*) é, na verdade, uma mistura de proteínas isoladas do soro do leite ou, ainda, uma substância líquida obtida durante a produção de queijo. Entre as proteínas presentes em sua composição, destacam-se as lactoglobulinas, as imunoglobulinas, a lactoferrina, a lactoperoxidase e a albumina, o que torna a proteína do soro do leite um composto muito rico em aminoácidos essenciais (AAE), de alto valor biológico, aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) e cisteína.^{5,6}

Sua indicação clássica é como suplemento proteico, com o intuito de auxiliar na hipertrofia muscular induzida pelo exercício resistido. Na prática clínica, estão disponíveis três tipos de proteína do soro do leite: a forma concentrada, que apresenta quantidade variável de proteínas (até 85%), associada a uma quantidade variável de carboidratos e gorduras; a forma isolada, que tem mais de 90% de proteínas, com remoção quase total de gorduras e carboidratos; e a forma hidrolisada, que apresenta concentração de proteínas igual à da forma isolada, mas com a vantagem de ter as proteínas parcialmente pré-digeridas, o que favorece uma absorção ainda mais rápida, além da ausência total de carboidratos (como lactose) e gorduras, o que diminui o risco de intolerância e de reações alérgicas.^{5,6}

O interesse pelo uso da proteína do soro do leite no tratamento do diabetes passou a ser maior quando, em estudos de bancada, seu uso aumentou a translocação do transportador de glicose regulado por insulina (*insulin-responsive glucose transporter 4*, GLUT4), aumentando a captação celular de glicose.^{6,7} Em seguida, demonstrou-se que dois dos peptídeos derivados da β -lactoglobulina, uma das proteínas com maior

concentração na proteína do soro do leite, apresentavam ação inibidora da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), o que, notoriamente, tem efeitos hipoglicemiantes.⁷ A partir de então, estudos clínicos confirmaram esses efeitos.

A suplementação com proteína do soro do leite resultou em retardo do esvaziamento gástrico, aumento da secreção de peptídeo semelhante a glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) e diminuição da glicemia pós-prandial, em pacientes diabéticos.⁸ Em outro estudo que incluiu 48 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e sobrepeso, divididos em três grupos, ingerindo-se dietas com 1.500 kcal/dia, Jakubowicz *et al.*⁹ evidenciaram maior perda de peso, com ganhos adicionais de preservação da massa magra e melhor controle glicêmico, no grupo de pacientes suplementado com 36 g de proteína do soro do leite no café da manhã, em comparação com o grupo que ingeriu menor quantidade de proteína (13 g) e o grupo que ingeriu 36 g de proteínas provenientes de outras fontes.

Obviamente, esses resultados precisam ser confirmados por outros estudos, mas o uso da proteína do soro do leite como terapia alternativa parece ser efetivo. Quanto à segurança, não foram observados efeitos colaterais graves com a suplementação. Por fim, em pacientes com função renal preservada (taxa de filtração glomerular [TFG] superior a 50 mL/min/m²) não parece haver aumento do risco de lesão renal, devendo-se evitar o uso no caso de TFG com valores mais baixos.⁵

Creatina

A creatina é um composto nitrogenado sintetizado no fígado e no pâncreas por meio dos aminoácidos arginina, glicina e metionina, a qual serve como recurso ergogênico (qualquer técnica, instrumento ou, no caso, suplemento alimentar utilizado para a melhora do desempenho atlético).⁵ Aproximadamente 95% da creatina do corpo armazena-se no músculo esquelético, e o *pool* corporal total corresponde a, em média, 120 g para um indivíduo de 70 kg. Os estoques de creatina podem ser reabastecidos por meio de dieta ou síntese endógena de creatina, sendo as carnes e os peixes as principais fontes dietéticas de creatina. Seria necessário, entretanto, ingerir grande quantidade de peixe e/ou carne para obter as taxas adequadas de creatina.⁵ Assim sendo, a suplementação dietética de creatina é um meio barato e eficiente de aumentar a sua disponibilidade.

Em atletas, a suplementação de creatina resulta em aumento da força e da massa muscular, bem como da capacidade de realizar picos de esforço de alta intensidade e de curta duração, como nos esportes do tipo *stop and go*. Sua utilização como tratamento auxiliar de algumas doenças crônicas, entre elas o diabetes *mellitus* (DM), tem sido objeto de muitas pesquisas, com alguns estudos demonstrando seu potencial benefício. Em modelos animais, a suplementação de creatina aumentou a ação do GLUT4,¹⁰ o que também foi evidenciado em um estudo clínico no qual o uso de creatina, em dose de ataque de 20 g por dia, durante 7 dias, seguida de uma dose de manutenção de 5 g por dia, durante 10 semanas, resultou em aumento das concentrações musculares de GLUT4 em

22 pacientes jovens não diabéticos.¹¹ Em outro estudo que incluiu 25 pacientes com DM2, submetidos a um programa regular de exercício físico, a suplementação de creatina por 12 semanas resultou em melhora do controle glicêmico.¹² A suplementação de creatina por períodos curtos não causou nenhum prejuízo à função renal dos pacientes, não existindo dados de segurança a longo prazo.¹³ Em resumo, a suplementação de creatina concomitantemente à prática de exercícios pode ter algum papel na melhora do controle glicêmico.

Cafeína

A cafeína é um alcaloide presente em várias plantas. Seu uso como recurso ergogênico, com percepção reduzida da sensação de fadiga e aumento da capacidade cognitiva, tem sido descrito por diferentes culturas há centenas de anos.^{5,14} Existem poucos estudos considerando a população com diabetes, destacando-se o estudo do grupo de Zahaviera *et al.*¹⁴ que avaliou 13 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), durante duas sessões de treinamento aeróbico, realizadas a 60% do VO₂ máximo e com duração de 45 minutos. As doses de cafeína de 6 mg/kg ou placebo foram administradas e os pacientes avaliados com monitorização contínua de glicose no fluido intersticial (iPRO2). A suplementação com cafeína atenuou a queda na glicemia induzida pelo exercício na ordem de 32 mg/dL, protegendo os pacientes de hipoglicemia. No entanto, foi observada uma elevação da glicemia *bed-time* e uma tendência a hipoglicemia na manhã do dia seguinte, ou seja, houve menor risco de hipoglicemia durante o exercício, com maior risco de hipoglicemia tardia. Sendo assim, mais estudos são necessários antes que o uso da cafeína como ferramenta de proteção contra a hipoglicemia seja formalmente recomendado na prática clínica.¹⁴

Substitutos de refeição

Denominam-se substitutos de refeição (*meal replacements*) aqueles produtos com quantidade bem definida de calorias e fortificados com vitaminas e minerais, utilizados para substituir uma ou mais refeições por dia, aumentando a probabilidade de o indivíduo manter uma dieta hipocalórica sem déficits nutricionais, sendo considerados principalmente para perda de peso.^{15,16} A combinação de substitutos de refeição, líquidos ou sólidos (barras), com dieta convencional é chamada de terapia de substituição parcial de refeições (*partial meal replacement plan*).¹⁶

Alguns substitutos de refeição que apresentam composição modificada, ricos em carboidratos complexos, fibras, gorduras monoinsaturadas e proteínas de alto valor biológico, são mais apropriados para pacientes com disfunções metabólicas, tais como disglucemias e alterações do metabolismo lipídico. Esses substitutos, conhecidos como produtos nutricionais especializados em controle glicêmico (tradução livre de *glycemia targeted specialized nutrition*), podem ser utilizados para melhora metabólica em diferentes cenários, tanto em redução quanto em manutenção, e até para ganho de peso corporal, com resultados comprovados de melhora da glicemia, do perfil lipídico e da massa magra.¹⁷

Suplementos derivados de ervas e plantas

Canela

A canela é um suplemento possivelmente relacionado com melhora do controle glicêmico e de outros parâmetros metabólicos. Em uma metanálise de 10 estudos envolvendo 543 pacientes, quantidades variáveis de canela, entre 120 mg e 6 g por dia, durante 4 a 18 semanas, reduziram os níveis de glicose plasmática em jejum (diminuição média de 24,59 mg/dL), colesterol total (15,60 mg/dL), colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c; 9,42 mg/dL) e triglicérides (29,59 mg/dL).¹⁸ Em outra revisão, a canela também aumentou discretamente os níveis do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c; 1,66 mg/dL), mas, apesar da tendência de melhora, não teve efeito significativo sobre os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c; -0,16%).¹⁹ Assim sendo, a canela parece auxiliar no controle glicêmico, embora seja difícil afirmar com precisão a magnitude desse efeito e o esquema terapêutico adequado, o que impossibilita algum tipo de recomendação formal.

Feno-grego

O feno-grego, cujo nome científico é *Trigonella foenum-graecum*, pertence à família de plantas *Fabaceae*, um tipo de leguminosa. Ele cresce na maioria dos países ao redor do mundo, com grande produção na Ásia, na Europa e na América do Norte, incluindo os Estados Unidos da América. Sua ação como hipoglicemiante foi testada em quatro pequenos estudos clínicos, em que foi observada diminuição dos níveis de glicemia em jejum e pós-prandial, com doses entre 500 e 1.000 mg por dia. Pela escassez de dados, ainda não é possível determinar o seu papel como terapia hipoglicemiante.¹⁹

Melão amargo

Momordica charantia, conhecido popularmente como melão amargo, é um vegetal amplamente consumido na culinária asiática. Seu consumo tem sido associado a uma variedade de benefícios para a saúde, incluindo a redução da glicemia em indivíduos hiperglicêmicos, baseada principalmente em estudos *in vitro*. Os resultados de ensaios clínicos humanos, contudo, mostram-se conflitantes, com a maioria não indicando esse benefício.¹⁹

Resveratrol

O resveratrol, um composto polifenólico natural que existe principalmente na pele de uvas vermelhas, ao ser analisado em vários estudos com modelos animais, levou a aumento da sensibilidade à insulina por diversos mecanismos (ativação da via das sirtuínas, aumento do GLUT4, diminuição da inflamação sistêmica e redução do estresse oxidativo).²⁰ Em seres humanos, esses achados também foram observados; em revisão sistemática e metanálise com 388 pacientes, a suplementação de resveratrol resultou em diminuição da glicemia em jejum, da glicemia pós-

-prandial e da HbA1c,²⁰ ou seja, acarretou melhora do controle glicêmico. No entanto, mais uma vez a heterogeneidade dos dados existentes, a qualidade metodológica questionável dos estudos realizados e a escassez de dados referentes à segurança não permitem recomendar o seu uso sistemático.

Suplementos de minerais e oligoelementos

Cromo

O cromo é um elemento necessário para o metabolismo da glicose. Prescrito na forma de picolinato de cromo, é um suplemento muito popular entre indivíduos com diabetes e aqueles interessados em perder peso. A deficiência aguda de cromo causou resistência à insulina em pacientes submetidos a nutrição parenteral, tendo sido revertida pela suplementação intravenosa desse elemento, o que despertou interesse pelo uso da suplementação de cromo em pacientes ambulatoriais.^{21,22}

Ele é encontrado, principalmente, em duas formas: trivalente, que é biologicamente ativa e encontrada nos alimentos, e hexavalente, que é tóxica e resultado da poluição industrial.

Embora exista plausibilidade biológica para o seu uso, os resultados da suplementação de cromo na prática clínica, tanto na prevenção quanto no tratamento do diabetes, são, no mínimo, controversos. Em uma metanálise de 15 estudos, com 618 pacientes, a suplementação de cromo não teve nenhum efeito na prevenção do diabetes.²³ Nessa mesma metanálise, apesar de ter sido evidenciada diminuição das concentrações de glicose e insulina plasmáticas em jejum nos pacientes diabéticos, os resultados foram questionados, pois se pautaram por um único estudo clínico realizado na China. Nos demais estudos que compuseram a metanálise, entretanto, não foram identificadas diferenças entre o grupo suplementado e o grupo placebo. Já em uma coorte de 28.569 indivíduos não diabéticos, o uso de suplementos contendo cromo (200 mcg) esteve associado a menor risco de desenvolvimento do DM2.²² Em conclusão, mesmo que se explique um possível efeito hipoglicemiante, ainda há pouco embasamento científico para a recomendação do uso rotineiro de suplementos dietéticos com cromo na prevenção ou no tratamento do diabetes.

Magnésio

O magnésio é um íon que funciona como cofator em vários sistemas enzimáticos, com o papel-chave de regular a ação da insulina e a absorção de glucose mediada pela insulina. As concentrações intracelulares reduzidas de magnésio resultam em atividade defeituosa da tirosina-quinase e agravamento da resistência à insulina em pacientes diabéticos. A baixa ingestão dietética de magnésio e o aumento da perda urinária de magnésio aparecem como os mecanismos mais importantes para a depleção de magnésio em pacientes com DM2.²⁴ Assim, também existe plausibilidade biológica para os possíveis benefícios da suplementação de magnésio em pacientes com alteração no metabolismo da glicose.

Em uma metanálise de 13 estudos de coorte prospectivos, envolvendo 536.318 participantes, foi detectada associação inversa entre a ingestão de magnésio e o risco de DM2 (risco relativo de 0,78, com intervalo de confiança de 0,73 a 0,84).²⁵ Na análise de dose-resposta, o risco relativo de DM2 diminuiu para cada 100 mg/dia de aumento da ingestão de magnésio, o que fortalece a relação. Em outra metanálise, a suplementação de magnésio por 4 meses resultou em melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2 e hipomagnesemia.²⁶ Em um estudo clínico que incluiu 71 pacientes com DM1, a suplementação de magnésio, na dose de 300 mg por dia, durante 3 meses, melhorou o controle glicêmico e o perfil lipídico naqueles indivíduos com hipomagnesemia, definida como níveis séricos de magnésio inferiores a 1,7 mg/dL.²⁷ Em pacientes com DM2 e níveis séricos de magnésio normais, entretanto, a suplementação de magnésio não teve nenhum efeito sobre o controle glicêmico.²⁸ Assim sendo, em pacientes com baixos níveis séricos de magnésio (inferiores a 1,7 mg/dL), a suplementação de magnésio com o intuito de restaurar os níveis séricos normais parece ser benéfica, embora, até o momento, não ser possível recomendar nem a dose nem a duração adequada do tratamento. Além disso, não existem relatos sobre a segurança da suplementação com magnésio, apesar de, *a priori*, não existir nenhum risco maior.

Vanádio

A suplementação de vanádio, um oligoelemento, nas doses de 50 a 150 mg, não acarretou melhora do controle glicêmico nem efeito na prevenção do diabetes, não havendo nenhum respaldo para a sua prescrição.²⁹

Suplementos de vitaminas e polivitamínicos

Polivitamínicos

O uso de vitaminas e de complexos vitamínicos no tratamento de várias doenças vem sendo objeto de grande debate. Especificamente em relação ao diabetes, um grande estudo observacional, realizado pelos Institutos Nacionais da Saúde (National Institutes of Health, NIH), constatou que o uso de polivitamínicos não diminuiu nem aumentou o risco de desenvolvimento de diabetes, após o ajuste de potenciais fatores de confusão, tais como a dose das vitaminas, o tipo de vitamina considerado e a frequência de utilização.³⁰ Em uma análise de subgrupos dessa coorte, por sua vez, observou-se que o uso frequente de vitamina C e de cálcio esteve associado a menor risco de desenvolvimento de diabetes. Em outra revisão sistemática sobre o tema, contudo, não foi encontrada evidência que apoie o papel benéfico de qualquer vitamina no tratamento do DM2.³¹ Assim, até que novos estudos sejam conduzidos para esclarecer o papel dessas vitaminas no manejo do DM2, elas não devem ser rotineiramente recomendadas na prática clínica.

Vitamina D

O papel da vitamina D na gênese, na prevenção e no tratamento de várias doenças tem despertado grande interesse.³²⁻³⁶ Embora exista associação entre baixos níveis de vitamina D e risco de diabetes, com estudos experimentais indicando que a suplementação de vitamina D tenha melhorado a capacidade de secreção da célula β , os resultados dos estudos clínicos têm sido, até a publicação desta obra, frustrantes, não sendo demonstrados benefícios da suplementação de vitamina D para a prevenção do DM ou para a melhora do controle glicêmico. Estudos clínicos de boa qualidade sobre esse tema são necessários.

Outros suplementos

Óleo de peixe

É muito discutido o impacto da suplementação de ácidos graxos ômega-3 derivados de peixes no controle glicêmico e no perfil lipídico de pacientes diabéticos, com resultados contraditórios. Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com 100 pacientes diabéticos, o uso de óleo de peixe, na dose de 4 g por dia, durante 6 meses, não apresentou melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2 e sobrepeso, embora tenha resultado em diminuição dos triglicérides e aumento do HDL-c.³⁷ Uma metanálise encontrou resultados semelhantes: nenhum efeito preventivo do risco de desenvolvimento de DM, relacionado com diminuição dos níveis séricos de triglicérides e tendência, que não alcançou significância estatística, de redução da glicemia e da insulinemia em jejum no grupo suplementado.³⁸

Prebióticos e probióticos

Na medicina, é marcante a relação entre flora ou microbioma intestinal e doenças crônicas, estando demonstrado que tanto a diversidade como os tipos de bactérias (quantidade) presentes no intestino influenciam a ocorrência de algumas doenças, entre elas o diabetes.^{39,40} Assim sendo, a possibilidade de modificar essa flora intestinal passou a ser avaliada como intervenção terapêutica. Nesse contexto, o uso de prebióticos, geralmente fibras que servem como combustível para as bactérias intestinais, e de probióticos, microrganismos vivos que, após ingestão oral, exercem efeitos benéficos sobre a saúde do indivíduo que os ingeriu, vem sendo estudado.⁴⁰

Com relação aos prebióticos, em uma revisão sistemática com 26 ensaios clínicos randomizados envolvendo 831 participantes, a suplementação de prebióticos, especialmente inulina, aumentou a sensação de saciedade e reduziu significativamente as concentrações de glicose e insulina pós-prandiais em pacientes com pré-diabetes.⁴¹ Em outro estudo realizado no Brasil, o uso de fruto-oligosacarídeos (FOS), uma forma de carboidrato complexo com ação prebiótica, na dose de 8 g por dia, durante 14 dias, resultou em melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2.⁴² Já com relação aos probióticos, uma metanálise com 11 estudos e 514 pacientes com

DM2 evidenciou diferenças significativas tanto na glicemia em jejum (média de 9 mg/dL) quanto na HbA1c (média de 0,22%) no grupo de pacientes suplementados com probióticos, em comparação com o grupo que recebeu placebo.⁴³ Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de intervenção e os grupos que usaram placebo quanto à redução da insulinemia e da resistência à insulina, conforme modelo de avaliação da homeostase (*homeostasis model assessment*, HOMA). A análise de metarregressão identificou que os probióticos tiveram efeitos significativos na redução da glicemia, na HbA1c, na insulinemia e na resistência à insulina (modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina; *homeostasis model assessment of insulin resistance*, HOMA IR) em participantes com diabetes, mas não em pacientes não diabéticos.

Em outra metanálise, a suplementação de probióticos teve efeito sobre a pressão arterial e o perfil lipídico de pacientes com diabetes, observando-se redução média de 3,28 mmHg da pressão sistólica, 2,1 mmHg da pressão diastólica, 8,32 mg/dL do LDL-c, 12,1 mg/dL do colesterol total e 24,3 mg/dL dos triglicérides, sendo todas essas reduções estatisticamente significativas.⁴⁴

Considerando-se a população com diabetes *mellitus* gestacional (DMG), existem ao menos dois estudos bem desenhados, duplos-cegos, randomizados e controlados por placebo, que mostraram menor ganho de peso e melhor controle glicêmico no grupo suplementado com probióticos. No primeiro estudo, a suplementação probiótica resultou em diminuições significativas da glicemia plasmática em jejum (média de 9,2 mg/dL), da insulinemia em jejum e da resistência à insulina, de acordo com o HOMA IR, bem

como em aumento da capacidade de secreção da célula β , conforme avaliação pelo HOMA β . Também foram observadas diminuições significativas das concentrações de triglicérides e de colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-c).⁴⁵ No segundo estudo, 64 mulheres com DMG foram divididas em dois grupos; o de intervenção foi designado para receber uma cápsula com probióticos, enquanto o de controle, para receber uma cápsula com placebo, além do tratamento não farmacológico padrão, por um período de 8 semanas. Durante as primeiras 6 semanas de estudo, não foram detectadas diferenças entre os grupos; nas duas últimas semanas de acompanhamento, entretanto, o grupo de intervenção apresentou menor ganho de peso e maior redução da glicemia em jejum (diminuição média de 15,3 mg no grupo de intervenção *versus* 7,1 mg/dL no grupo controle, sendo ambas as alterações estatisticamente significativas).⁴⁶

Em resumo, os probióticos e, especialmente, os probióticos são alternativas terapêuticas muito promissoras para a prevenção e o tratamento do diabetes e da síndrome metabólica. No entanto, ainda é preciso padronizar as substâncias mais eficazes e as suas doses, no caso dos probióticos, bem como as cepas de microrganismos e as suas doses, no caso dos probióticos, antes de estabelecer recomendações formais.

Conclusão

Pode-se afirmar que as evidências científicas disponíveis até o momento não permitem a elaboração de recomendações formais para o uso de suplementos alimentares na prevenção e tratamento do DM.

Referências bibliográficas

1. Food and Drug Administration. Dietary supplements: 2003 [Internet]. [accessed 2017 May 13]. Available from: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-faq.html>.
2. Campbell A. Diabetes and dietary supplements. *Clinical Diabetes*. 2010;28(1):35-9.
3. Yilmaz Z, Piracha F, Anderson L, Mazzola N. Supplements for diabetes mellitus: a review of the literature. *J Pharm Pract*. 2016;pii:0897190016663070.
4. Australian Institute of Sport. Sports nutrition [Internet]. [accessed 2017 Jul 2]. Available from: <http://www.ausport.gov.au/ais/nutrition>.
5. Hohl A, Moura F, Gaia F, Thomazelli FCV, Lima J, Grando LGR et al. Suplementação alimentar na prática clínica. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
6. Tsutsumi R, Tsutsumi YM. Peptides and proteins in whey and their benefits for human health. *Austin J Nutr Food Sci*. 2014;1(1):id1002.
7. Silveira ST, Martínez-Maqueda D, Recio I, Hernández-Ledesma B. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory peptides generated by tryptic hydrolysis of a whey protein concentrate rich in β -lactoglobulin. *Food Chem*. 2013;141(2):1072-7.
8. Marathe C, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Relationships between gastric emptying, postprandial glycemia, and incretin hormones. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1396-405.
9. Jakubowicz D, Landau Z, Wainstein J, Bar-Dayyan Y, Froy O. Whey protein induces greater reduction of postprandial glycemia and HbA1c, weight loss and satiety compared to other protein sources in type 2 diabetes: OR12-3. In: Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo; Boston; 2016 Apr 1-4.
10. Op 't Eijnde B, Ursø B, Richter EA, Greenhaff PL, Hespel P. Effect of oral creatine supplementation on human muscle GLUT4 protein content after immobilization. *Diabetes*. 2001;50(1):18-23.
11. Gualano B, Novaes RB, Artioli GG, Freire TO, Coelho DF, Scagliusi FB et al. Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids*. 2008;34(2):245-50.
12. Gualano B, de Salles Pannelli V, Roschel H, Artioli GG, Neves M Jr, De Sá Pinto AL et al. Creatine in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(5):770-8.
13. Gualano B, de Salles Pannelli V, Roschel H, Lugaresi R, Dorea E, Artioli GG et al. Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(5):749-56.

14. Gallen IW, Hume C, Lumb A. Fuelling the athlete with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(2):130-6.
15. Dietitians in Obesity Management UK. Position statement on meal replacement approaches in the management of overweight and obesity. Birmingham, UK: 2005.
16. Heymsfield SB, van Mierlo CA, van der Knaap HC, Heo M, Frier HI. Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(5):537-49.
17. Moura F, Salles J, Hamdy O, Coutinho W, Baptista DR, Benchimol A et al. Transcultural diabetes nutrition algorithm: Brazilian application. *Nutrients*. 2015;7(9):7358-80.
18. Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, Coleman CI, Phung OJ. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2013;11(5):452-9.
19. Deng R. A review of the hypoglycemic effects of five commonly used herbal food supplements. *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2012;4(1):50-60.
20. Liu K, Zhou R, Wang B, Mi MT. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(6):1510-9.
21. Costello R, Dwyer J, Bailey R. Chromium supplements for glycemic control in type 2 diabetes: limited evidence of effectiveness. *Nutr Rev*. 2016;74(7):455-68.
22. McIver D, Grizales AM, Brownstein J, Goldfine A. Risk of type 2 diabetes is lower in US adults taking chromium-containing supplements. *J Nutr*. 2015;145(12):2675-82.
23. Althuis M, Jordan N, Ludington E, Wittes J. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):148-55.
24. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(10):1152-7.
25. Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2116-22.
26. Simental-Mendía LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res*. 2016;111:272-82.
27. Shahbah D, Hassan T, Morsy S, Saadany HE, Fathy M, Al-Ghobashy A et al. Oral magnesium supplementation improves glycemic control and lipid profile in children with type 1 diabetes and hypomagnesaemia. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(11):e6352.
28. Navarrete-Cortes A, Ble-Castillo J, Guerrero-Romero F, Cordova-Uscanga R, Juárez-Rojop IE, Aguilar-Mariscal H et al. No effect of magnesium supplementation on metabolic control and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with normomagnesemia. *Magnes Res*. 2014;27(2):48-56.
29. Smith DM, Pickering RM, Lewith GT. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *QJM*. 2008;101(5):351-8.
30. Yan MK, Khalil H. Vitamin supplements in type 2 diabetes mellitus management: a review. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;pii:S1871-4021(17)30085-1.
31. Song Y, Xu Q, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Chen H. Multivitamins, individual vitamin and mineral supplements, and risk of diabetes among older U.S. adults. *Diabetes Care*. 2011;34(1):108-14.
32. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):419-46.
33. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422-8.
34. Jorde R, Sollid S, Svartberg J, Schirmer H, Joakimsen RM, Njølstad I et al. Vitamin D 20,000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1647-55.
35. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL et al. Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3551-60.
36. Gulseth HL, Wium C, Angel K, Eriksen EF, Birkeland KI. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and insulin secretion in subjects with type 2 diabetes and vitamin D deficiency: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):872-8.
37. Wang F, Wang Y, Zhu Y, Liu X, Xia H, Yang X et al. Treatment for 6 months with fish oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids has neutral effects on glycemic control but improves dyslipidemia in type 2 diabetic patients with abdominal obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2016:[Epub ahead of print].
38. Chen C, Yu X, Shao S. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on glucose control and lipid levels in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139565.
39. Nakamura Y, Omaye ST. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: mechanistic insights. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9(1):60.
40. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
41. Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Nutr*. 2014;111(7):1147-61.
42. Costa GT, Guimarães SB, Sampaio HA. Fructo-oligosaccharide effects on blood glucose: an overview. *Acta Cir Bras*. 2012;27(3):279-82.
43. Akbari A, Hendijani F. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2016;74(12):774-84.
44. Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2017;pii:S0261-5614(17)30065-1.
45. Karamali M, Dadkhah F, Sadrkhanlou M, Jamilian M, Ahmadi S, Tajabadi-Ebrahimi M et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2016;42(4):234-41.
46. Dolatkah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehbari Y, Abbasi MM. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *J Health Popul Nutr*. 2015;33:25.



PARTE 7

Avaliação e tratamento
do diabetes *mellitus*
gestacional

Avaliação e tratamento do diabetes *mellitus* gestacional

Introdução

Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é definido, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de diabetes *mellitus* franco.¹⁻⁴ É o problema metabólico mais co-

mun na gestação e tem prevalência em 3 a 25% das gestações, dependendo do grupo étnico, da população e do critério diagnóstico utilizado.^{5,6} Muitas vezes, representa o aparecimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) durante a gravidez. A incidência de DMG tem aumentado em paralelo com o aumento do DM2 e da obesidade na população feminina. Os fatores de risco para DMG encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1. Fatores de risco para DMG.³

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) ⁶

DMG: diabetes mellitus gestacional.

Rastreamento e diagnóstico

Não existe, até o momento, consenso sobre a indicação de rastreamento e sobre o método diagnóstico do DMG. A maioria das recomendações advém de consensos de especialistas (D).⁸⁻¹¹ A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que sejam seguidos os critérios aceitos em 2013 pela OMS.¹

Na primeira consulta pré-natal, deve ser solicitada glicemia de jejum. Se o valor encontrado for ≥ 126 mg/dL, será feito o diagnóstico de diabetes mellitus franco na gravidez. Se, porém, a glicemia plasmática em jejum for ≥ 92 mg/dL e < 126 mg/dL, será feito o diagnóstico de DMG. Em ambos os casos, deve-se confirmar 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 24^a e 28^a semanas de gestação, deve-se realizar o teste oral de tolerância à glicose (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 horas.

Diferentes métodos são atualmente utilizados para o diagnóstico de DMG (Tabela 1). Em 2010, a *International Associa-*

tion 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.¹¹ Foram propostos, então, novos pontos de corte para o jejum, em 1 e 2 horas, que são ≥ 92 mg/dL, ≥ 180 mg/dL e ≥ 153 mg/dL, respectivamente. Segundo esses novos critérios, um valor anormal já leva ao diagnóstico de DMG1 (Tabela 1). Em 2013, a OMS endossou o uso desses pontos de corte para o diagnóstico de DMG, destacando que glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou após sobrecarga > 200 mg/dL seriam critérios diagnósticos para diabetes *mellitus* franco, e não DMG.¹

O critério proposto pela IADPSG e aceito pela OMS não é consenso mundial (Quadro 2). Em 2017, a SBD, em associação com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o Ministério da Saúde (MS) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), passou a adotar os novos critérios para rastreamento e diagnóstico do DMG em todo o território nacional.¹² Isso se deve ao fato de que esses critérios são os únicos determinados por estudo que demonstrou associação entre os valores da glicemia materna e os desfechos perinatais (Quadro 2). Pacientes

com DMG são as que apresentam glicemia de jejum de 92 a 125 mg/dL, com jejum em 1 hora \geq 180 mg/dL ou em 2 horas de 153 a 199 mg/dL, e um ponto alterado na curva já estabelece o diagnóstico de DMG.¹²

Tabela 1. Diagnóstico de DMG em TOTG com ingestão de 75 g de glicose.

	OMS (2013) ^{1**}	NIH (2012) ^{11*}	IADPSG (2010) ^{8 ***} ; ADA e SBD (2011); SBD, OPAS, FEBRASGO e MS (2017) ¹²
Jejum	92 a 125 mg/dL	95 mg/dL	92 mg/dL
1 hora	180 mg/dL	180 mg/dL	180 mg/dL
2 horas	153 a 199 mg/dL	155 mg/dL	153 mg/dL

OMS: Organização Mundial da Saúde; NIH: National Institutes of Health; IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; ADA: American Diabetes Association; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde; FEBRASGO: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; MS: Ministério da Saúde.

* Dois valores alterados confirmam o diagnóstico.

** Um valor alterado já confirma o diagnóstico.

Quadro 2. Potenciais vantagens e desvantagens do uso do critério diagnóstico para DMG proposto pela IADPSG e aceito pela OMS, em 2013, e pelo MS, pela FEBRASGO, pela OPAS e pela SBD, em 2017.

Vantagens	Desvantagens
Único cujos valores são determinados pelo risco de complicações perinatais	Não há validação da eficácia da intervenção
Potencial de prevenir epidemia de obesidade	Percentual significativo de macrossomia fetal não tem correlação com DMG
Capacidade de detectar precocemente risco de macrossomia	Aumento do número de indicações de parto cirúrgico
Capacidade de detectar precocemente risco de hiperinsulinemia fetal	Faltam estudos nacionais sobre custo-eficácia
Custo-eficácia em prevenção de DM2 na mulher afetada e em redução de complicações perinatais ^{13,14}	Sobrecarga do sistema de saúde

DM2: diabetes mellitus tipo 2; DMG: diabetes mellitus gestacional.

Tratamento

Evidências sugerem que a intervenção em gestantes com DMG pode diminuir a ocorrência de eventos adversos na gravidez (B).¹³⁻¹⁷

O tratamento inicial do DMG consiste em orientação alimentar que permita ganho de peso adequado e controle metabólico (A).¹⁸ O cálculo do valor calórico total da dieta pode ser feito de acordo com o índice de massa corporal (IMC)¹⁹ e visa a permitir ganho de peso em torno de 300 a 400 g por semana, a partir do segundo trimestre de gravidez. O valor calórico total prescrito deve ser individualizado e conter 40% a 55% de carboidratos, 15 a 20% de proteínas e 30 a 40% de gorduras (A).¹⁹ Deve-se dar preferência ao consumo de alimentos que contenham carboidratos com baixo índice glicêmico. A dieta com baixo índice glicêmico no DMG se associou à diminuição da necessidade de indicar o uso de insulina e menor ganho de peso ao nascer.^{20,21} Podem-se utilizar adoçantes artificiais (aspartame, sacarina, acessulfame-K e sucralose) com moderação, conforme os limites diários recomendados pela OMS e aceitos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (B).^{20,22}

- Sacarina: 2,5 mg/kg de peso corporal;
- Ciclamato: 11 mg/kg de peso;
- Aspartame: 40 mg/kg de peso;
- Acessulfame-K: 15 mg/kg de peso;
- Esteviosídeo: 5,5 mg/kg de peso;
- Sucralose: 15 mg/kg de peso (C).

A prática de atividade física deve fazer parte do tratamento do DMG, respeitando-se as contra-indicações obstétricas (B).^{23,24}

Recomenda-se o monitoramento das glicemias capilares pré e pós-prandiais quatro a sete vezes por dia, especialmente nas gestantes que usam insulina. Após 2 semanas de dieta, se os níveis glicêmicos permanecerem elevados (jejum \geq 95 mg/dL e 1 hora pós-prandial \geq 140 mg/dL ou 2 horas pós-prandiais \geq 120 mg/dL), deve-se iniciar tratamento farmacológico (B).¹⁸ O critério de crescimento fetal para início da insulino-terapia é uma alternativa quando a medida da circunferência abdominal fetal for igual ou superior ao percentil 75 em uma ecografia realizada entre a 29ª e a 33ª semanas de gestação (B).²⁵

A dose inicial de insulina deve ser em torno de 0,5 U/kg, com ajustes individualizados para cada caso (B).²⁶ 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).^{27,28} O análogo de ação prolongada detemir, após a conclusão de um estudo randomizado controlado realizado em mulheres com DM1,²⁹ foi recentemente classificado pela agência reguladora norte-americana Food and Drug Administration (FDA) como A para uso durante a gestação. A ANVISA ratificou essa classificação. Embora o uso de insulina glargina não esteja oficialmente recomendado pela FDA, grande quantidade de dados em mulheres grávidas não indica efeitos adversos específicos da insulina glargina na gravidez, aumento do risco de malformações fetais ou toxicidade específica neonatal.

Dados de animais não indicam toxicidade reprodutiva. O uso de glicina, segundo a ANVISA, pode ser considerado durante a gravidez, se necessário clinicamente (C).³⁰

No caso da metformina, número crescente de estudos não mostra efeitos deletérios materno-fetais de seu uso na gestação.^{31,32} Apesar de constar em bula, por determinação da ANVISA, que a metformina é categoria B, isto é, os estudos realizados em animais não demonstraram risco fetal, não havendo trabalhos controlados em mulheres ou animais grávidos, um estudo randomizado controlado observou que o uso de metformina a partir do segundo trimestre foi seguro para as mães e para os fetos de mulheres com diabetes gestacional.³¹

Com relação à glibenclamida, dados recentes mostram que está associada a aumento do risco de hipoglicemia neonatal, maior ganho de peso materno, maior ganho de peso neonatal e macrosomia, sugerindo que deva ser utilizada com precauções.^{33,34}

Ambos os medicamentos, metformina e glibenclamida, ultrapassam a barreira placentária.^{35,36} Estudo que avaliou crianças expostas à metformina na fase intrauterina, por sua vez, não demonstrou risco de complicações (B).³² 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 forma concomitante ao monitoramento intensivo da glicemia e aos ajustes na dose de insulina. Caso o obstetra indique tocolítico de efeito adrenérgico, a dose de insulina deve ser aumentada durante o período de administração do medicamento (D).^{37,38}

As gestantes com ótimo controle metabólico e que não apresentam antecedentes obstétricos de morte perinatal, macrosomia ou complicações associadas, como hipertensão, podem aguardar a evolução espontânea para o parto até o termo.³⁷ Não se indica cesariana em razão do DMG, sendo a via de parto uma decisão obstétrica.

No parto programado, a gestante precisa permanecer em jejum, devendo-se suspender a insulina protamina neutra Hagedorn (*neutral protamine Hagedorn*, NPH) e infundir

uma solução de glicose a 5 ou 10% intravenosamente, com controle do horário da glicemia capilar; se necessário, deve-se administrar 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 120 mg/dL.¹⁸ 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, suspendendo-se a insulina basal. Orienta-se também a manutenção de uma dieta saudável. A maioria das mulheres apresenta normalização das glicemias nos primeiros dias após o parto. Ainda, deve-se estimular o aleitamento materno.³⁹ Caso ocorra hiperglicemia durante esse período, a insulina é o tratamento indicado. Por fim, é preciso 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 por meio de glicemia de jejum^{3,10} ou teste oral com 75 g de glicose,² dependendo da gravidade do quadro metabólico apresentado na gravidez (B). Nas revisões ginecológicas anuais, é fundamental indicar a manutenção do peso adequado, revisando as orientações sobre dieta e atividade física, e incluir a medida da glicemia de jejum.⁴⁰ Em torno de 15 a 50% das mulheres com DMG desenvolvem diabetes ou intolerância à glicose após a gestação.⁴¹

O aleitamento materno por períodos maiores que 3 meses está relacionado com a redução do risco de desenvolvimento de DM2 após a gestação.⁴² Apesar disso, o uso de contraceptivos compostos apenas de progestágenos está associado a risco aumentado de desenvolvimento de DM2 após o parto.⁴³ Mulheres com intolerância à glicose e histórico de DMG que reduzem 7% do peso corporal, com prática de atividade física regular ou quando utilizam metformina, têm decréscimo de 53% da incidência de DM2.⁴⁴

Quadro 3. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Na primeira consulta pré-natal, deve ser solicitada glicemia de jejum para todas as gestantes. Se for ≥ 126 mg/dL, confirmada em duas medidas, é feito o diagnóstico de diabetes franco na gravidez, devendo essa gestante ser acompanhada como aquelas com diabetes pré-gestacional.	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 por via oral.	A
A quantidade de calorias ingeridas deve ser baseada 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
A prática de atividade física promoverá sensação de bem-estar, menor ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhor controle glicêmico e menos problemas durante o parto. Ela 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.	A

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Os medicamentos antidiabéticos orais glibenclamida e metformina têm sido recomendados para casos de diabetes gestacional em alguns países. Estudos recentes têm mostrado a segurança da metformina durante a gravidez, mas ainda existem dúvidas quanto aos efeitos a longo prazo para mãe e filho. A glibenclamida está associada a piores desfechos perinatais quando comparada com metformina e insulina.	B
O uso de análogos de insulina de ação rápida, tais como as insulinas asparte e lispro, é seguro durante a gravidez, propiciando melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandial e menor risco de hipoglicemia. A insulina NPH humana é a primeira escolha dentre as insulinas basais.	A
O uso do análogo de insulina de ação prolongada glargina tem-se mostrado seguro no diabetes gestacional, mas os relatos são de um número pequeno de casos e não permitem a sua indicação generalizada.	C
O uso do análogo de insulina de ação prolongada detemir em gestantes com diabetes tipo 1 foi seguro e não inferior ao uso de NPH quanto a controle glicêmico e taxa de hipoglicemia. Faltam estudos em diabetes gestacional.	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 e nos quais o uso de insulina não é viável. Glibenclamida pode estar relacionada com pior desfecho fetal.	B
Deve-se realizar 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 preciso realizar ao menos uma glicemia de jejum anualmente.	B
A fim de prevenir DM2, mulheres com histórico de DMG devem ser orientadas a reduzir peso corporal, manter atividade física regular e evitar o uso de contraceptivos compostos apenas de progestágenos. O uso de metformina pode ser indicado para aquelas que apresentam intolerância à glicose.	B

DMG: diabetes *mellitus* gestacional; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; IMC: índice de massa corporal; NPH: protamina neutra Hagedorn; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.

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

- World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy [Internet]. Geneva; 2013 [accessed 2017 Jul 3]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
- Oppermann MLR, Reichelt AJ, Schmidt MI. Diabetes e gestação. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editores. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2004. p. 376-82.
- Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1151-5.
- Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE 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.
- Branchtein L, Schmidt MI, Matos MC, Yamashita T, Pousada JM, Duncan BB. Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetologia*. 2000;43(7):848-51.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA 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.
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual das gestações de alto risco [Internet]. Rio de Janeiro; 2011 [acesso em 3 jul 2017]. Disponível em: http://www.febrasgo.com.br/extras/downloads/gestacao_alto_risco_30-08.pdf.
- Committee Opinion no 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):751-3.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference. Diagnosing gestational diabetes mellitus [Internet]. 2013 [accessed 2013 Apr 18]. Available from: <http://prevention.nih.gov/cdp/conferences/2013/gdm/final-statement.aspx>.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
- Organização Pan-Americana da Saúde, Ministério da Saúde, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde; 2016.
- Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J 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, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-86.

15. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B et al. Multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1339-48.
16. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. 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.
17. Ministério da Saúde, Saúde da Mulher. Assistência pré-natal: manual técnico. Brasília, DF: Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde; 2000; 66 p.
18. American Diabetes Association. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. 3rd ed. Clinical Education Series. Arlington; 2000.
19. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Coulston AM et al. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care.* 1994;17(5):490-518.
20. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(2):255-75.
21. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestacional diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn out-comes. *Diabetes Care.* 2014;37:3345.
22. Kaiser LL, Allen L; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(10):1479-90.
23. ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200: December 1994 (replaces no 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;48(3):331-9.
24. Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOGC Clinical Practice Obstetrics Committee. Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can J Appl Physiol.* 2003;28(3):330-41.
25. Buchanan T, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild diabetes. *Diabetes Care.* 1994;17(4):275-83.
26. Hadden DR. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. *Diabetic Med.* 2001;18(12):960-4.
27. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1422-7.
28. Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(1):183-6.
29. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Garcia SD, Brøndsted L, Jovanovic L 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.
30. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, Teixeira MF, Araújo CA, Vieira L 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.
31. Rowan JA, Hague WM, Wanzhen G, Battin M, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003-15.
32. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Woudes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2279-84.
33. Jiang YF, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW. 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.
34. Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T, Brookhart MA, Benjamin DK Jr, Jonsson Funk M. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr.* 2015;169(5):452-8.
35. Hague WM, Davoren PM, McIntyre D, Norris R, Xiaonian X, Charles B. Intrauterine factors, adiposity, and hyperinsulinaemia. Metformin crosses the placenta: a modulator for fetal insulin resistance? *BMJ.* 2003;327(7420):880-1.
36. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GD et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(6):607-14.
37. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Gestão de Políticas Estratégicas, Área Técnica de Saúde da Mulher. Avaliação da vitalidade. In: *Gestação de alto risco: manual técnico.* Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2000. p. 131.
38. Landon MB, Gabbe SG. Antepartum fetal surveillance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 1985;34(Suppl 2):50-4.
39. Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Lancet.* 1997;350(9072):166-8.
40. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(Suppl 1):S58-62.
41. Pridjian G, Benjamin TD. Update on gestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010;37(2):255-67.
42. Ziegler A, Wallner M, Kaiser I, Rossbauer M, Harsunen M, Lachmann L 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.
43. Kjos S, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan T. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 1998;280(6):533-8.
44. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E 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.

Avaliação e tratamento da paciente gestante com diabetes *mellitus*

Introdução

A disglycemia é, atualmente, a alteração metabólica mais comum na gestação, e o diabetes gestacional constitui a forma mais prevalente, sendo definida como uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de diabetes *mellitus* franco.^{1,2} Paralelamente, a ocorrência de gestações em mulheres com diabetes pré-gestacional tem aumentado nas últimas décadas. Estudo na população dos Estados Unidos da América revelou que, no início dos anos 2000, o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) estava presente em 7% das gestações complicadas pelo diabetes, enquanto o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) aparecia em 4,7% delas.³

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 fetais graves, pois seu efeito começa na fertilização e na implantação, afetando de modo particular a organogênese. Esse fato faz aumentar o risco de aborto precoce, defeitos congênitos graves (malformações) e retardo no crescimento fetal, sobretudo nos casos tratados de maneira inadequada.⁴ Além das complicações no conceito, as manifestações maternas também são relevantes, em especial na presença prévia de complicações, como retino, neuro, nefro e vasculopatia.⁵

Mais recentemente, as recomendações da *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) – adotadas também pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e pelo Ministério da Saúde (MS) – passaram a incluir a solicitação de medida da glicemia de jejum na primeira consulta pré-natal, com o objetivo de detectar a presença de diabetes *mellitus* (DM) em uma fase precoce da gravidez. Caso

a glicemia seja ≥ 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 busca prevenir as complicações mais graves nessas mulheres.⁶

Recomendações para pacientes com diabetes pré-gestacional

Orientações pré-concepcionais

O médico deve aconselhar suas pacientes, da adolescência em diante, a evitar a gravidez não planejada (B). É preciso explicar a elas e a suas famílias de que modo o diabetes pode complicar a gravidez e de que maneira a gravidez pode agravar o diabetes (Quadro 1).⁷

É necessário, assim, oferecer cuidado pré-concepcional e aconselhamento às pacientes que planejam engravidar, antes que elas descontinuem o método contraceptivo, informando, também, 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).

Ainda, é importante disponibilizar, o mais precocemente possível, para mulheres que planejem engravidar, um programa de educação continuada que esclareça melhor o binômio diabetes-gravidez no que diz respeito a dieta, contagem de carboidratos, autoaplicação de insulina e automonitoramento de glicemia capilar. A avaliação dessas pacientes deve levar em conta presença de doença renal diabética, neuropatia, retinopatia, doença cardiovascular, hipertensão, dislipidemia, depressão e disfunções tireoidianas; quando diagnosticadas quaisquer dessas doenças, é necessário tratá-las.⁸

Quadro 1. Orientações no período pré-gestacional.

Aspectos a serem enfatizados a pacientes com diabetes e a seus familiares no período pré-gestacional
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 IMC > 25 kg/m ²).
O aumento do risco de nascimento de um bebê macrossômico, o que aumentaria as chances de tocotraumatismos, tanto para a mãe quanto para o feto.
A importância do controle glicêmico materno antes do parto, durante ele e depois, bem como a importância da amamentação precoce do recém-nascido com o intuito de reduzir o risco de hipoglicemia neonatal.

Aspectos a serem enfatizados a pacientes com diabetes e a seus familiares no período pré-gestacional
A possibilidade da ocorrência de internação do recém-nascido em unidade de terapia intensiva por hipoglicemia ou imaturidade pulmonar, entre outras situações.
O risco aumentado, para o recém-nascido, de desenvolver obesidade e/ou diabetes no futuro.
A necessidade de suplementação com ácido fólico até a 12ª semana de gestação para reduzir o risco de malformação do tubo neural.
O risco de hipoglicemia clínica ou mesmo assintomática durante a gravidez e os efeitos da náusea e do vômito no controle glicêmico durante a gravidez.
A necessidade de avaliar a presença de retinopatia e doença renal diabética antes da gravidez, durante ela e após seu término, bem como o risco de piora dessas complicações.

IMC: índice de massa corporal.

Controle glicêmico pré-gestacional e gestacional

Deve-se aconselhar as pacientes com diabetes preexistente, que estejam planejando engravidar, a manter os níveis de HbA1c o mais próximos possível dos valores normais, sem a ocorrência de hipoglicemias.⁹ Como a organogênese ocorre antes da 7ª semana de gestação, é muito importante o planejamento da gravidez. O nível ideal de HbA1c é < 6%, se utilizado o método de cromatografia líquida de alta eficiência (*high performance liquid chromatography*, HPLC), ou até 1% acima do valor máximo informado pelo laboratório de análises clínicas no qual os testes são feitos. A dosagem de HbA1c deveria, preferencialmente, ser feita usando-se um método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (B).⁹ 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.¹⁰ 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 alcancem 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. Deve-se motivar as pacientes a realizar glicemias capilares antes das refeições e 1 hora depois delas, ao deitar-se e, esporadicamente, entre 2 e 4 horas da manhã (C).¹¹ Esses testes devem ser feitos, de preferência, nos dedos das mãos, não utilizando locais alternativos, uma vez que podem não identificar mudanças rápidas dos níveis de glicemia, o que é característico da gravidez com diabetes (C).¹¹

O controle glicêmico durante a gravidez é considerado ótimo quando os valores de glicemia pré-prandial encontram-se entre 65 e 95 mg/dL, com pico 1 hora 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 horas da madrugada, de 80 até 120 mg/dL (D). Os índices de glicemia pós-prandial de 1 hora após o início das refeições são os que melhor refletem os valores dos picos pós-prandiais avaliados pelo monitoramento contínuo de glicose (C).¹¹ O uso de monitoramento contínuo da glicose em tempo real pode estar indicado nos casos de gestantes com grande va-

riabilidade glicêmica ou naquelas com risco de hipoglicemia sem aviso (D).¹²

Terapia nutricional

Gestantes com diagnóstico de diabetes devem receber orientação dietética individualizada, necessária para atingir as metas do tratamento. A dieta deve conter os nutrientes essenciais para o adequado desenvolvimento do conceito. A quantidade de calorias deve ser baseada no índice de massa corporal (IMC), na frequência e na intensidade de exercícios físicos, bem como no padrão de crescimento fetal, visando ao ganho de peso adequado (E).¹³ O ganho de peso esperado ao longo da gestação em mulheres com IMC pré-gestacional entre 18,5 e 24,9 kg/m² é de 11,5 a 16 kg. Já nas gestantes com IMC pré-gestacional ≥ 30 kg/m², é considerado seguro o aumento, até o final da gravidez, entre 5 e 9 kg (C).¹⁴

A distribuição recomendada do conteúdo calórico deve ser individualizada mantendo as seguintes proporções:

- 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. Deve-se ter atenção especial quanto à adequação de doses de insulina, aos horários de sua administração e ao conteúdo dos nutrientes fornecidos em cada refeição. Em geral, é necessário fracionar a ingestão alimentar em três refeições grandes e três pequenas (C).¹⁵ A ceia tem grande importância, em especial para mulheres que fazem uso de insulina protamina neutra Hagedorn (*neutral protamine Hagedorn*, NPH) 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 fazer o ajuste da 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 dados relativos à utilização de substitutos do açúcar durante a gravidez são limitados, mas não sugerem aumento do risco de toxicidade ou resultados adversos na gravidez ou no período neonatal. Recomenda-se, de qualquer modo, que os adoçantes artificiais sejam consumidos apenas quando necessário e com moderação, sempre respeitando os limites diários determinados pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

A seguir, apresentam-se os limites diários de consumo dos adoçantes artificiais segundo a OMS, também aceitos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA):

- Sacarina: 2,5 mg/kg de peso corporal;
- Ciclamato: 11 mg/kg de peso;
- Aspartame: 40 mg/kg de peso;
- Acessulfame-K: 15 mg/kg de peso;
- Esteviosídeo: 5,5 mg/kg de peso;
- Sucralose: 15 mg/kg de peso (C).¹⁶

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 defeito no fechamento do tubo neural do recém-nascido (A).¹⁷ A suplementação de outras vitaminas e sais minerais deve ser realizada quando detectadas deficiências nutricionais (C).¹⁵

Exercícios físicos

A prática regular de exercícios físicos causa sensação de bem-estar e auxilia no controle do peso, com redução da adiposidade fetal, melhora do controle glicêmico e diminuição de problemas durante o trabalho de parto.¹⁸ A atividade física também 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 em mulheres previamente sedentárias. Aquelas que praticavam previamente 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:¹⁹

- 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 severa 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 minutos (B),¹⁹ de preferência após as refeições. Deve-se monitorar a glicemia capilar antes dos exercícios e depois deles, mantendo-se boa hidratação. É preciso, ainda, orientar a prática de exercícios que não tenham alto risco de quedas ou traumas abdominais e que não levem a aumento da pressão arterial, contrações uterinas ou sofrimento fetal (B).¹⁹

Tratamento medicamentoso: insulinoterapia, segurança dos medicamentos usados no controle do diabetes mellitus e suas complicações pré-gestacionais e gestacionais

Atualmente, tendo sido comprovadas a segurança e a eficácia da insulina no 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 o seu diagnóstico (E). Não existem, até o momento, estudos controlados que comprovem se é seguro o uso de antidiabéticos orais em gestantes com DM2. A glibenclamida atravessa minimamente a placenta,²⁰ enquanto a metformina o faz em quantidades significativas.²¹ É necessário, portanto, cautela na indicação rotineira dessas medicações a mulheres com diabetes pré-gestacional.

Para obter um controle glicêmico adequado em mulheres com DM1 e DM2, devem-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, geralmente é 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 terceiro trimestre, o aumento da produção de hormônios placentários com ação antagonista à da insulina resulta em necessidade ainda maior de elevação da dose de insulina, chegando a atingir o dobro ou o triplo da dose usada em pré-gravidez. Pacientes com DM2 geralmente necessitam de uma dose inicial diária entre 0,5 e 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).²² A insulina humana NPH ou o análogo de ação prolongada detemir são opções seguras de insulina basal na gestação (A). Estudo randomizado controlado comparativo não mostrou inferioridade do análogo de ação prolongada detemir em relação à insulina NPH em gestantes com DM1.²³ Desde 2015, a agência reguladora norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) e a 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.^{24,25} Embora eles tenham mostrado resultados promissores e sem complicações a curto prazo, a insulina glargina tem, pela FDA, classificação C para uso na gestação. Em bula brasileira, a ANVISA autorizou o uso de insulina glargina, se clinicamente necessária. Não existem,

até o momento, estudos conclusivos com uso dos análogos de insulina glulisina e degludeca durante a gestação. A bomba de infusão contínua de insulina pode ser utilizada, quando disponível. 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.²⁶ 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.²⁷

Deve-se suspender o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs), devido à sua associação a embriopatias e fetopatias, antes da gravidez ou tão logo ela seja confirmada, substituindo-os por agentes anti-hipertensivos seguros durante a gestação (A).^{28,29} Os anti-hipertensivos a serem utilizados são a metildopa, os bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos de duração prolongada e os β -bloqueadores com atividade β -agonista parcial, como carvedilol, labetalol e pindolol. O uso de atenolol foi associado à restrição de crescimento fetal e, portanto, deve ser evitado (C).^{30,31} Embora ainda não bem estabelecidos os riscos do uso de estatinas, recomenda-se suspender seu uso antes da gravidez ou tão logo ela seja confirmada, em razão de seus potenciais efeitos teratogênicos (B).^{32,33}

Como não está claro se o uso de 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).³⁴

Emergências e complicações do diabetes *mellitus* durante a gravidez

Deve-se alertar as pacientes em insulino terapia sobre os riscos de hipoglicemia, em especial durante a noite e na madrugada, e estabelecer medidas de prevenção. É preciso, também, orientar seus parceiros e familiares sobre esses riscos e explicar como prestar os primeiros socorros (B). A gesta-

ção promove um estado fisiológico de catabolismo acelerado, com aumento do risco de cetonúria e cetonemia, mesmo com níveis glicêmicos normais ou pouco elevados.³⁵ Deve-se descartar a presença de cetoacidose diabética caso a paciente com DM1 apresente intercorrências infecciosas, desidratação e aumento da glicemia (D).⁷

O controle das funções renal e a terapêutica das complicações retinianas deve ser feito antes da gravidez, durante ela e após seu término, nas pacientes com diabetes preexistente, porque algumas complicações, como retinopatia, aumento da excreção urinária de albumina e insuficiência renal, podem agravar-se com a gestação. O risco de piora da retinopatia proliferativa é extremamente elevado naquelas mulheres que não fizeram tratamento específico prévio. A cardiopatia isquêmica, quando não tratada, está associada a altos índices de mortalidade e pode ser indicativa de interrupção da gestação. A presença de doença renal diabética aumenta de maneira significativa os riscos de complicações perinatais, como pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino e prematuridade (B).^{7,36}

Cuidados na assistência pré-natal

Deve-se oferecer às gestantes com diabetes um programa de educação conduzido por equipe multiprofissional. As consultas precisam ser direcionadas para o cuidado do diabetes, além de incluir toda a rotina pré-natal básica (A).³⁷

O controle glicêmico deve ser avaliado a cada 1 ou 2 semanas pelo médico assistente ou por um membro da equipe multiprofissional. Ecocardiografia fetal para avaliação das quatro câmaras cardíacas, a fim de visualizar disfunção anatômica ou funcional do coração fetal, nas pacientes com diabetes pré-gestacional entre a 24^a e a 28^a semana de gravidez, é ação prioritária (A).³⁸ Os objetivos da avaliação fetal são: verificar a vitalidade no primeiro trimestre, observar 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 avaliação do 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).

Quadro 2. Avaliação fetal na gravidez complicada por diabetes.³⁹

Primeiro trimestre	US para avaliar a idade gestacional e translucência nucal para verificar a possibilidade de malformações fetais
Segundo trimestre	US morfológico para avaliar malformações: da 20 ^a à 24 ^a semana Doppler das artérias uterinas e das artérias umbilicais: 26 ^a semana Ecocardiograma fetal: da 24 ^a à 28 ^a semana (em casos de diabetes preexistente) US mensal a partir da 24 ^a semana para avaliar crescimento fetal e polidrâmnio
Terceiro trimestre	US mensal até o parto (em caso de suspeita de restrição de crescimento ou feto grande para a 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: cardiocotografia.

Parto

Trabalho de parto pré-termo

O uso de corticosteroides para maturação pulmonar fetal, assim como de tocolíticos, não é contraindicado, mas é preciso administrá-los de forma concomitante, com monitoramento intensivo da glicemia e ajustes da dose de insulina (D).⁷

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. Permite-se o uso de anestesia de bloqueio para alívio das dores do trabalho de parto. Devem-se 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).⁷

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 de glicose e/ou insulina em forma de infusão contínua intravenosa (D).⁷ 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 a serem tomados com o recém-nascido

As pacientes devem ser aconselhadas a dar à luz em hospitais em que existam unidades de cuidados intensivos com atendimento 24 horas. 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).⁷

O recém-nascido deve ser amamentado o mais rápido possível após o parto (dentro de 30 minutos) e, depois, a cada 2 ou 3 horas, até que a amamentação mantenha as concentrações de glicose sanguínea entre as mamadas em pelo menos 40 mg/dL. Deve-se medir a concentração de glicose sanguínea a cada 2 a 4 horas após o nascimento. 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 alimentar-se de modo eficaz por via oral, medidas adicionais, como alimentação por sonda ou injeção de glicose intravenosa, devem ser adotadas.

É preciso, também, 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).⁷ Deve-se fazer ecocardiograma no recém-nascido com sinais sugestivos de doença cardíaca congênita ou cardiomiopatia.

Exames confirmatórios devem ser realizados quando da 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, como hipoglicemia, sinais clínicos anormais que sugiram imaturidade pulmonar, descompensação cardíaca ou encefalopatia neonatal.

Cuidado pós-natal da paciente com diabetes mellitus

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

Ademais, é necessário encaminhar as pacientes com diabetes pré-gestacional para seus locais originais de tratamento e lembrar-lhes a importância da contracepção e dos cuidados pré-concepcionais que devem ter, caso planejem engravidar no futuro.

Aleitamento

Deve-se incentivar o aleitamento ao seio, pois a amamentação exclusiva é a nutrição ideal para o bebê e promove proteção contra infecções (A).⁴⁰ O aleitamento materno exclusivo por mais de 6 meses está relacionado com redução do risco de desenvolvimento de doença celíaca e autoimunidade pancreática, em filhos de mulheres com DM1, e menor incidência de obesidade desses conceitos (B).⁴⁰⁻⁴²

A retomada ou a continuidade de uso dos agentes anti-diabéticos orais, como metformina e glibenclamida, imediatamente após o parto, em pacientes com DM2 preexistente que estiverem amamentando, podem ser consideradas. 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 não detectaram a droga em lactentes.^{43,44} A glibenclamida e a glipizida não foram detectadas no leite materno, não tendo sido verificada hipoglicemia nos bebês, embora o número de casos estudados também seja muito reduzido (Tabela 1).⁴⁵

A quantidade média total de carboidrato secretado no leite materno é de 160 mg/dia.⁴⁶ Mulheres que utilizam insulina devem ingerir, portanto, 15 g de carboidrato, preferencialmente com proteína, antes do aleitamento ou durante ele, para evitar hipoglicemia (D). Durante o aleitamento noturno, deve-se fazer o automonitoramento da glicemia, com o objetivo de prevenir hipoglicemia (D). O consumo de álcool pela lactante deve ser evitado (D).

Tabela 1. Uso de medicações antidiabéticas por mulheres com diabetes durante a amamentação.

Droga	Presença no leite materno	Permissão para uso durante a lactação	Referência
Glibenclamida	Não	Sim	Feig <i>et al.</i> ⁴⁵
Glicazida	Desconhecida	Não	Não publicado
Glipizida	Não	Sim	Feig <i>et al.</i> ⁴⁵
Glimepirida	Desconhecida	Não	Não publicado
Metformina	Menos de 1%	Sim	Hale <i>et al.</i> ; Briggs <i>et al.</i> ^{43,44}
Acarbose	Menos de 2%	Não	U.S. Food & Drug Administration ⁴⁷
Pioglitazona	Estudos em animais indicam pequena quantidade	Não	U.S. Food & Drug Administration ⁴⁷
Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina 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	U.S. Food & Drug Administration ⁴⁷
Exenatida e liraglutida	Não há estudos envolvendo humanos; pesquisas em camundongos revelaram 2,5% da dose de exenatida no leite; 50% da dose de liraglutida do plasma é secretada pelo leite de ratas	Não	U.S. Food & Drug Administration ⁴⁷

Tratamento de comorbidades após o parto

– Terapia anti-hiperlipemiantes: 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 triglicérides estiverem acima de 1.000 mg/dL, mesmo com uma dieta adequada, e na presença de alto risco de pancreatite, a niacina, o óleo de peixe (sem adição de mercúrio) ou mesmo a interrupção da amamentação deverão ser considerados (D).

– Terapia anti-hipertensiva: 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 considerados seguros.³⁰ O uso de atenolol está associado à bradicardia e à hipotensão em bebês (C).³¹ O propranolol e o metoprolol podem estar indicados, mas os bebês devem ser observados quanto a manifestações clínicas que sugeram um β -bloqueio (C).³⁰

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; esse aconselhamento, portanto, deve ser individualizado.⁴⁸

Se o contraceptivo oral for a escolha adequada, a pílula combinada com baixa dose de estrógeno e progestágeno pode ser a melhor opção, assim como a pílula sequencial com $\leq 35 \mu\text{g}$ de estrógeno e um progestágeno novo (levonorgestrel, desogestrel, gestodeno ou norgestimato) em baixas doses, 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, além de outros efeitos adversos.

O uso de progestágeno injetável, de longa duração, não é recomendado para pacientes diabéticas. Por sua vez, dispositivos intrauterinos (DIU) são seguros (B). Métodos de barreira, como diafragma com espermicida ou preservativo, apresentam alto grau de falha. Do mesmo modo, o controle de gravidez por tabela aumenta o risco de falhas, uma vez que mulheres diabéticas podem apresentar ciclos menstruais irregulares.

Quando a prole estiver completa, a esterilização permanente, se permitida, das pacientes com diabetes ou de seus parceiros pode representar um meio conveniente de prevenir uma gravidez não planejada, em comparação com outros métodos contraceptivos.⁴⁹

Considerações finais

Os medicamentos que podem ser usados por gestantes com diabetes encontram-se na Tabela 2, já os itens mais importantes apresentados neste texto estão no Quadro 3. Ambos trazem os devidos níveis de evidência das principais recomendações e conclusões.

Tabela 2. Uso de medicamentos por mulheres com diabetes, durante a gravidez e a amamentação.

Droga	Uso durante a gravidez	Uso durante a lactação	Grau de recomendação
Adoçantes artificiais			
Aspartame, sacarina, acessulfame-K e sucralose	Com moderação	Com moderação	C

Droga	Uso durante a gravidez	Uso durante a lactação	Grau de recomendação
Antidiabéticos orais			
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
Rosiglitazona e pioglitazona	Não	Não	C
Sitagliptina, vildagliptina, linagliptina e saxagliptina	Não	Não	C
Exenatida, liraglutida e lixisenatida	Não	Não	D
Insulinas			
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
Anti-hiperlipemiantes			
Genfibrozila	Não	Não	A
Estatinas	Não	Não	A
Anti-hipertensivos			
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
β -bloqueadores (labetalol, metoprolol e propranolol)	Sim	Sim	B
Atenolol	Não	Não	A
Hormônios tireoidianos			
Levotiroxina	Sim	Sim	A
Antitireoidianos			
Metimazol	Com precaução (evitar no primeiro trimestre)	Sim	B
Propiltiouracil	Sim	Sim	B
Iodo radiativo	Não	Não	A
Antidepressivos			
Fluoxetina	Não	Não	B
Paroxetina	Com precaução	Sim	B
Tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina e clomipramina)	Com precaução	Sim	B

Droga	Uso durante a gravidez	Uso durante a lactação	Grau de recomendação
Anti-inflamatórios			
Nimesulida	Com precaução	Com precaução	B
Ácido mefenâmico, cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno e meloxicam	Com precaução	Sim	B
Acetaminofen	Sim	Sim	B
Antibióticos			
Quinolonas (norfloxacino, moxifloxacino e ciprofloxacino)	Não	Não	C

NPH: protamina neutra Hagedorn.

Quadro 3. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Pacientes com diabetes devem engravidar em condições metabólicas ideais (HbA1c < 6% ou até 1% acima do valor máximo informado pelo laboratório de análises clínicas).	A
As pacientes devem ser motivadas a realizar glicemias capilares antes das refeições e 1 hora depois delas, ao deitar-se e, esporadicamente, entre 2 e 4 horas da madrugada.	C
A quantidade de calorias ingeridas deve ser baseada 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 gorduras.	B
O uso de ácido fólico antes da gravidez até o fechamento do tubo neural é recomendado para todas as mulheres.	A
A dosagem de TSH e de anticorpos antitireoperoxidase deve ser realizada em mulheres com diabetes tipo 1, idealmente quando estiverem planejando a gestação ou na primeira consulta pré-natal. A medida de TSH deve ser solicitada na primeira consulta de gestantes com mais de 30 anos ou com IMC > 40 kg/m ² .	B
A prática de atividade física promove sensação de bem-estar, com menos ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhor controle glicêmico e menos problemas durante o parto. Ela 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
Recomenda-se descontinuar o uso de medicamentos antidiabéticos orais e substituí-los por insulina antes da gravidez ou imediatamente após o seu diagnóstico.	B
Os análogos de insulina de ação rápida, tais como as insulinas asparte e lispro, são seguros durante a gravidez, promovendo 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, por sua associação com embriopatias e fetopatias, antes da gravidez ou assim que ela for confirmada.	A

HbA1c: hemoglobina glicada; IMC: índice de massa corporal; TSH: hormônio estimulante da tireoide (*thyroid-stimulating hormone*); NPH: protamina neutra Hagedorn; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

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

- World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva; 2013.
- Negrato CA, Montenegro RM Jr, Mattar R, Zajdenverg L, Francisco RP, Pereira BG et al. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:27.
- Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care*. 2010;33(4):768-73.
- 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):435-4.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2000;23(8):84-91.

6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA 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. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period [Internet]. 2015; [accessed 2017 Jul 4]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
8. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR 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, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem*. 2006;52(6):1138-43.
10. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu XD, Lee YJ 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, Patterson C, Hadden DR, Traub AI, Ennis C, McCance DR. 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, Stage E, Ringholm L, Barfred C, Damm P, Mathiesen ER. 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. Institute of Medicine, 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, Elleri D, Allen JM, Caldwell K, Westgate K, Brage S 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, January 2002: exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):171-3.
20. Schwartz RA, Rosenn B, Aleksa K, Koren G. Glyburide transport across the human placenta. *Obstet Gynecol*. 2015;125(3):583-8.
21. Kovo M, Kogman N, Ovadia O, Nakash I, Golan A, Hofman A. 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, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L 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, Rafacho A, Negrato G, Teixeira MF, Araújo CA, Vieira L 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, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2011;45(1):9-16.
26. Ranasinghe PD, Maruthur NM, Nicholson WK, Yeh HC, Brown T, Suh Y 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, Thompson CF, Conroy C, Scott DJ. 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, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS 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 no 125: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 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, Kimmel CA, Wall K, Hansen D et al. Atenolol developmental toxicity: animal-to-human comparisons. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(3):181-92.
32. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM 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, Pires ML, Marques LP, de Oliveira JE, Zajdenverg L. 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, Avalos G, Kirwan B, Carmody L, Dunne F. 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. Zajdenverg L, Loureiro AGA, Martins LMNF, Mesquita SJJ, Milech A. Diabetes mellitus. In: Hermógenes CN, Sá RAM. *Obstetrícia básica*, 2ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2007(1):385-403.
40. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. *Lancet.* 2000;355(9202):451-5.
41. Lund-Blix NA, Stene LC, Rasmussen T, Torjesen PA, Andersen LF, Rønningen KS. 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.
42. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Cuppari C, Salpietro V, Filippelli M et al. Obesity and breastfeeding: the strength of association. *Women Birth.* 2015;28(2):81-6.
43. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia.* 2002;45(11):1509-14.
44. Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, Padilla G, Wan S. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol.* 2005;105(6):1437-41.
45. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, Ambrose PJ, Moskovitz DN, Nageotte M et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1851-5.
46. Reader D, Franz MJ. Lactation, diabetes, and nutrition recommendations. *Curr Diab Rep.* 2004;4(5):370-6.
47. U.S. Food & Drug Administration. Home page [Internet]. [accessed 2017 Jul 4]. Available from: <http://www.fda.gov>.
48. 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.
49. Schwarz EB, Maselli J, Gonzales R. Contraceptive counseling of diabetic women of reproductive age. *Obstet Gynecol.* 2006;107(5):1070-4.



PARTE 8

Avaliação e manejo das
complicações crônicas do
diabetes *mellitus*

Redução do risco cardiovascular e tratamento da dislipidemia no paciente com diabetes *mellitus*

Estratificação de risco

Introdução

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) têm, em média, risco duas a quatro vezes maior de desenvolver doença coronariana que indivíduos sem diabetes.¹ O DM2 também é fator de risco para acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e doença microvascular, afetando significativamente a expectativa e a qualidade de vida. Pacientes com DM2 também têm aumento – de 1,5 a 3,6 vezes – do risco de mortalidade geral, estimando-se uma redução da expectativa de vida de 4 a 8 anos, em comparação com indivíduos sem diabetes.²

Até há pouco tempo, considerava-se que pacientes com DM2 tinham risco coronariano similar ao de indivíduos com doença coronariana prévia, sem diabetes. Essa percepção devia-se ao estudo de Haffner *et al.*, de 1998,³ sobre uma coorte finlandesa de risco muito alto.⁴ Em função disso, essa classificação de risco foi adotada pelo *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP-III), em 2001.

Posteriormente, metanálise incluindo diversos estudos em populações etnicamente variadas mostrou haver grande heterogeneidade no risco coronariano em pacientes com DM2, indicando a existência de subgrupos de pacientes de menor risco. Dessa forma, passou a ser necessário estratificar o risco cardiovascular de pacientes com diabetes *mellitus* (DM), tanto tipo 2 como tipo 1, de maneira a evitar o subtratamento de pacientes de maior risco ou o tratamento exacerbado de pacientes de menor risco.

Categorias de risco

A diretriz brasileira para prevenção de doença cardiovascular no diabetes de 2017⁵ propõe a estratificação de risco com base em idade, presença dos fatores de risco tradicionais, existência de marcadores de aterosclerose subclínica e ocorrência de eventos cardiovasculares. A diretriz recomenda estratificar o risco em quatro categorias (Tabela 1): baixo, intermediário, alto e muito alto, de acordo com as taxas de incidência de doença coronariana em 10 anos, as quais correspondem, respectivamente, a: < 10%, 10 a 20%, 20 a 30% e > 30%.⁵

Tabela 1. Definição das categorias de risco em pacientes com DM.

Categorias de risco	Eventos coronarianos em 10 anos (%)	Idade (anos)	Condição
Baixo	< 10	Homens: < 38 Mulheres: < 46	Sem fatores de estratificação Sem marcados de aterosclerose subclínica Sem doença aterosclerótica clínica
Intermediário	10 a 20	Homens: 38 a 49 Mulheres: 46 a 56	Sem fatores de estratificação Sem marcados de aterosclerose subclínica Sem doença aterosclerótica clínica
Alto	20 a 30	Qualquer idade	Com fatores de estratificação ou com marcados de aterosclerose subclínica Sem doença aterosclerótica clínica
Muito alto	> 30	Qualquer idade	Com doença aterosclerótica clínica História de eventos cardiovasculares (IAM/AVC) Presença de estenose > 50% em qualquer artéria

IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

Risco baixo ou intermediário

Os pacientes classificados como de risco baixo ou intermediário são aqueles cujo único fator estratificador é a idade,

isto é, não apresentam nenhum dos fatores de estratificação (Quadro 1), nem marcadores de aterosclerose subclínica (Quadro 2), nem, ainda, doença aterosclerótica clínica (Quadro 3). Dessa forma, homens e mulheres com DM, respecti-

vamente com menos de 38 e 46 anos de idade, serão de risco baixo. Como o risco aumenta de maneira progressiva com a idade, homens e mulheres com diabetes serão considerados de risco intermediário quando de idade entre 38 e 49 anos e entre 46 e 56 anos, respectivamente.

Risco alto

Na ausência de fatores de estratificação, aterosclerose subclínica ou doença cardiovascular clínica, a transição de risco

intermediário para alto ocorrerá quando de idade superior a 48 anos nos homens e superior a 56 anos nas mulheres. Nessa categoria, a incidência de eventos cardiovasculares atinge 20 a 30% em 10 anos. Esses dados foram baseados no estudo de coorte de Booth *et al.*⁶ (Figura 1), o qual incluiu mais de 9 milhões de indivíduos residentes em Ontário, no Canadá. Desse total, 379 mil tinham diagnóstico de DM e foram acompanhados entre 1994 e 2000 quanto ao surgimento de eventos cardiovasculares. O estudo demonstrou que a transição de risco intermediário para alto ocorre aos 49 anos em homens e aos 54 anos em mulheres.

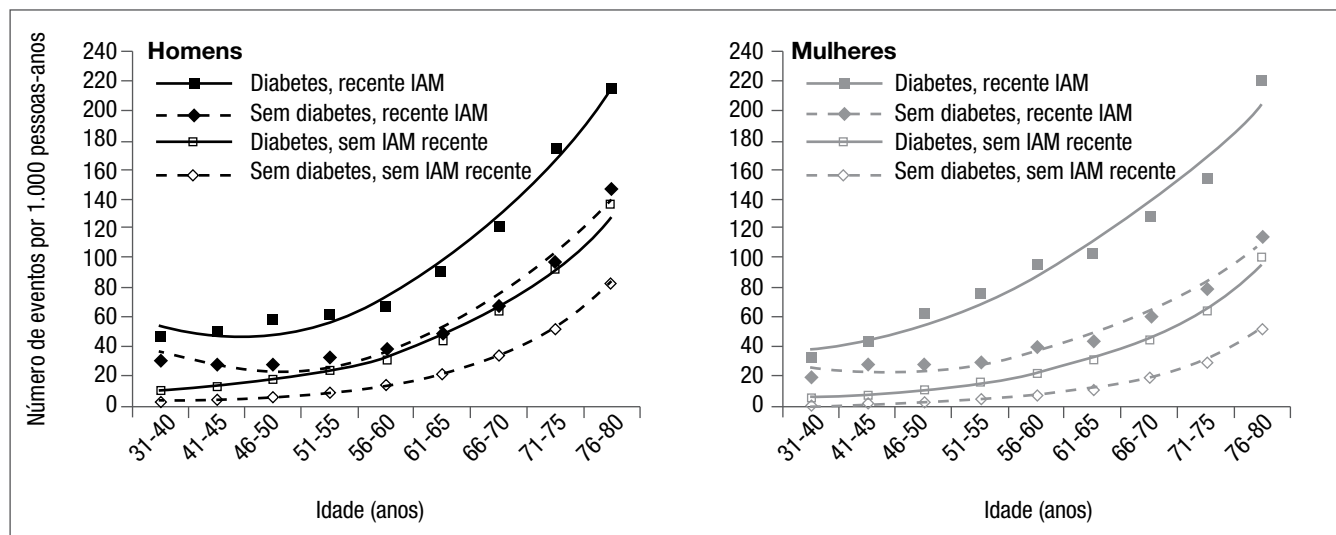


Figura 1. Transição para alto risco baseada na idade em pacientes com diabetes.

IAM: infarto agudo do miocárdio.

Fonte: adaptada de Booth *et al.*; 2006.⁵

Independentemente da idade, pacientes com DM também serão considerados de risco alto caso tenham qualquer um dos fatores de estratificação (Quadro 1) ou dos marcadores de aterosclerose subclínica (Quadro 2), conforme as definições apresentadas a seguir.

Fatores de estratificação

Os fatores de estratificação estão referidos no Quadro 1. Na presença de qualquer um deles, o paciente com diabetes passa a ser classificado como de risco alto, independentemente da idade.

Quadro 1. Fatores de estratificação para pacientes com DM.⁷⁻¹⁶

- Idade > 49 anos para homens e > 56 anos para mulheres;
- Diabetes *mellitus* com duração superior a 10 anos^a;
- História familiar prematura de doença cardiovascular^b;
- Presença de síndrome metabólica (critérios da IDF)^c;
- Hipertensão arterial sistêmica tratada ou não tratada;
- Tabagismo atual^d;
- Taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min;
- Albuminúria > 30 mg/g de creatinina;
- Neuropatia autonômica cardiovascular;
- Retinopatia diabética.

IDF: International Diabetes Federation (Federação Internacional de Diabetes).

^a Válido para indivíduos com diabetes iniciado após os 18 anos de idade.

^b Presença de doença cardiovascular em familiar de primeiro grau (pai, mãe ou irmãos) antes dos 55 anos para homens e antes dos 65 anos para mulheres.

^c Critérios da IDF: cintura > 90 cm para homens e > 80 cm para mulheres em associação a pelo menos dois dos seguintes critérios: triglicéides > 150 mg/dL, glicose > 100 mg/dL, pressão arterial ≥ 130/85 mmHg e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres.

^d Pelo menos 1 ano sem consumo de cigarros ou similares.

Doença aterosclerótica subclínica

Pacientes com diabetes, assintomáticos, com evidência de aterosclerose subclínica detectada por meio dos marcadores biológicos referidos no Quadro 2, também são considerados de risco alto, independentemente da presença de fatores de estratificação.

Risco muito alto

A presença de doença aterosclerótica clínica, independentemente da idade, define como de risco muito alto (risco

> 30% em 10 anos) o paciente com DM, conforme abordado a seguir.

Doença aterosclerótica clínica

Pacientes que já apresentaram eventos vasculares, que foram submetidos a revascularização ou amputação não traumática de membros inferiores ou que tenham evidência de estenose arterial severa (> 50%) em qualquer território vascular são considerados de risco muito alto.

Quadro 2. Marcadores de aterosclerose subclínica.¹⁷⁻²⁶

- Escore de cálcio coronário > 10 Agatston^a;
- Placa na carótida (espessura íntima-média > 1,5 mm)^b;
- Angiotomografia de coronárias com presença de placa^c;
- Índice tornozelo-braquial < 0,9;
- Presença de aneurisma de aorta abdominal.

^a Quando disponível, o escore de cálcio coronário deve ser o exame de escolha.

^b Determinada por eco-doppler de artérias carótidas.

^c A angiotomografia de coronárias não deve ser solicitada rotineiramente para pacientes assintomáticos.

Quadro 3. Doença aterosclerótica clínica.

- Síndrome coronariana aguda;
- Angina estável ou infarto agudo do miocárdio prévio;
- AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório;
- Insuficiência vascular periférica (úlceras isquêmicas);
- Revascularização de qualquer artéria por aterosclerose: carótidas, coronárias, renais e de membros inferiores;
- Amputação não traumática de membros inferiores;
- Doença aterosclerótica grave com obstrução > 50% em qualquer artéria.

Avaliação do perfil lipídico

O perfil lipídico estabelece-se pelas determinações bioquímicas de colesterol total (CT), colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicérides (TG) e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) após jejum de 12 a 14 horas. O LDL-c pode ser calculado pela equação de Friedewald ($LDL-c = CT - HDL - TG/5$), em que TG/5 representa o colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-c). Em pacientes com hipertrigliceridemia (TG > 400 mg/dL), a equação é imprecisa; nesses casos, o valor do LDL-c pode ser obtido por dosagem direta.

O uso do colesterol não HDL (não HDL-c) tem como finalidade melhorar a quantificação de lipoproteínas aterogênicas circulantes no plasma de indivíduos com hipertrigliceridemia. Neles, além do aumento de LDL-c, ocorre aumento do volume de outras lipoproteínas aterogênicas, como a lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e a VLDL. Em outras palavras, o LDL-c, que normalmente representa o fenótipo de 90% das partículas aterogênicas no plasma, passa a ser menos preponderante à medida que se elevam os níveis de TG. Por isso, em indivíduos com hipertrigliceridemia, o colesterol não HDL estima melhor o volume total de lipoproteínas aterogênicas que o LDL-c. Consistentemente, a meta terapêutica nos pacientes com

hipertrigliceridemia é mais bem discriminada pelo não HDL-c do que pelo LDL-c.

Além das dosagens bioquímicas, a eletroforese de lipoproteínas ainda é utilizada por alguns médicos na prática clínica. Atualmente, esse exame só é necessário em casos muito isolados, como na constatação da ausência de lipoproteínas. Nos demais casos, a eletroforese de lipoproteínas não auxilia na tomada de decisões clínicas. O perfil lipídico deve ser determinado em indivíduos com dieta habitual, estado metabólico e peso estáveis por pelo menos 2 semanas antes da realização do exame. Além disso, devem-se evitar a ingestão de álcool e a prática de atividade física vigorosa nas 72 e 24 horas que antecedem a coleta de sangue.

Metas

A diretriz brasileira para prevenção de doença cardiovascular no diabetes de 2017 recomenda que se utilizem metas de tratamento para o colesterol, podendo servir de referência tanto o LDL-c como o não HDL-c (Tabela 2). O não HDL-c é recomendado quando os níveis de TG estiverem acima de 300 mg/dL.

O objetivo do uso de metas é, principalmente, garantir a adesão ao tratamento, visto que existe grande variabilidade de resposta a uma mesma dose de estatina. A recomendação desta diretriz corresponde tanto a pacientes que nunca passaram

por tratamento como a pacientes já em uso de estatina, conforme a Tabela 2. A redução média de LDL-c, ou não HDL-c,

esperada com o uso de estatinas em diferentes doses está representada na Tabela 3.

Tabela 2. Conduta recomendada em relação ao uso de estatina, de acordo com a categoria de risco em pacientes com diabetes.

Categoria de risco	Metas			Tratamento com estatina
	Sem estatina	Com estatina		
	% de redução ^a	LDL-c (mg/dL)	Não HDL-c (mg/dL)	
Baixo	30 a 50%	< 100	< 130	Opcional ^b
Intermediário	30 a 50%	< 100	< 130	Recomendado
Alto	> 50%	< 70	< 100	Altamente recomendado
Muito alto	> 50%	< 50	< 80	Mandatário

LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; não HDL-c: colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade.

^a LDL-c ou não HDL-c.

^b Significa que medidas não farmacológicas são aceitáveis, desde que as metas de LDL-c e não HDL-c sejam atingidas. Em pacientes com LDL-c > 160 mg/dL, estatinas são recomendadas em todas as categorias de risco.

Tratamento

Com a instituição de metas para o controle do colesterol, o objetivo do tratamento passa a ser buscar – e manter – a meta de LDL-c ou de não HDL-c relacionada à categoria de risco, por tempo indeterminado. À exceção dos pacientes de risco baixo, pacientes de maior risco devem iniciar o uso de estatinas o mais cedo possível, se o LDL-c estiver acima da meta correspondente. O tipo e a potência da estatina devem adaptar-se à magnitude necessária de redução inicial (Tabela 3). É importante lembrar, entretanto, que qualquer estatina é útil, desde que a meta seja atingida. Sabe-se que a resposta às estatinas é heterogênea; por isso, o paciente deve ser avaliado a cada 3 meses para garantir a manutenção das metas. O fluxograma da Figura 2 orienta a decisão quanto ao início e à manutenção do tratamento.

Pacientes de risco muito alto

Nesse grupo de pacientes, o objetivo é atingir e manter LDL-c abaixo de 50 mg/dL e/ou não HDL-c abaixo de 80 mg/dL (se os TG estiverem acima de 300 mg/dL). Recomenda-se iniciar com estatinas de alta potência em suas doses máximas, desde que toleráveis (Tabela 3).

Se o paciente nunca usou estatinas, uma redução inicial acima de 50% é recomendada. Isso é especialmente importante nos casos em que o LDL-c inicial não é muito alto, mas está acima da meta (exemplo: 80 mg/dL). Nesses casos, uma redução de 50% levaria o LDL-c para 40 mg/dL, sendo mais benéfico ao paciente em termos de redução de risco do que o LDL-c de 50 mg/dL (redução de 37%). Isso se deve ao fato de haver uma relação direta entre a redução de LDL-c e a diminuição de risco cardiovascular, em que cada redução de LDL-c de 40 mg/dL leva a uma redução proporcional de

20% do risco; assim, nessas situações, quanto mais baixo, melhor. Se, por sua vez, o paciente tiver LDL-c inicial muito alto (exemplo: 170 mg/dL), a redução inicial de 50% não será suficiente para atingir a meta de LDL-c. Dessa forma, ao final de 3 meses, se a meta LDL-c não for atingida, deve-se intensificar o tratamento.

Em pacientes que estão fora da meta, mas usam estatinas, o tratamento deve ser intensificado por meio de três diferentes estratégias: 1) aumento da dose; 2) troca da estatina por outra mais potente; ou 3) associação de ezetimiba. O uso de inibidores da PCSK9 pode ser eventualmente considerado nessas situações, avaliando-se cada caso e levando-se em conta a relação custo-benefício. Fibratos não devem ser associados à estatina por não acrescentarem benefícios e aumentarem o risco de miopatia.

Evidências

Diversos estudos já demonstraram que o tratamento agressivo do LDL-c e do não HDL-c leva a uma significativa redução de eventos cardiovasculares na população com diabetes. Metanálise de 14 estudos que incluíram 18.686 pacientes com DM demonstrou que a utilização de estatinas diminuiu a incidência de eventos na proporção de 20% para cada 39 mg/dL de redução de LDL-c em 5 anos.²⁷ Além disso, dois estudos já demonstraram que a redução de LDL-c para valores próximos ou abaixo de 50 mg/dL associa-se à redução de eventos. No estudo FOURIER,²⁸ pacientes com doença cardiovascular em uso de estatina foram randomizados para receber placebo ou evolucumabe. Pacientes randomizados para receber evolucumabe tiveram LDL-c reduzido para uma média de 30 mg/dL, além de diminuição de 15% na incidência de eventos cardiovasculares. Já no estudo *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT),²⁹ pacientes que tinham sido recentemente

te hospitalizados por síndrome coronariana aguda (menos de 10 dias) foram randomizados para receber sinvastatina + placebo ou sinvastatina + ezetimiba. Pacientes randomizados para receber sinvastatina + ezetimiba tiveram LDL-c reduzido para 53,7 mg/dL e apresentaram diminuição significativa de 6% na incidência de eventos cardiovasculares. Vale ressaltar que essa redução foi de aproximadamente 14% na população com DM.

Alternativamente à utilização de metas de LDL-c e não HDL-c, a redução percentual desses parâmetros também pode servir como alvo terapêutico em pacientes que nunca passaram por tratamento com estatina, independentemente dos níveis de LDL-c e não HDL-c atingidos. Subanálise do

estudo *Treating to New Targets* (TNT) comparou os efeitos de atorvastatina 10 mg *versus* atorvastatina 80 mg em 1.501 pacientes com DM e doença cardiovascular.³⁰ O estudo demonstrou redução de 25% dos eventos cardiovasculares na população que recebeu a dose mais alta da estatina. Além disso, metanálise de cinco estudos randomizados comparou o tratamento com estatinas de moderada potência *versus* estatinas de alta potência. Pacientes tratados com estatinas de potência moderada tiveram redução de 30% dos eventos cardiovasculares em comparação com o grupo que recebeu placebo. Por sua vez, pacientes tratados com estatinas de alta potência tiveram redução adicional de 20% em comparação com aqueles tratados com estatinas de moderada potência.³¹

Tabela 3. Redução média dos níveis de LDL-c esperada com o uso de estatinas.

Estatina	Redução média esperada	
	30 a 50%	≥ 50%
Sinvastatina	20 a 40 mg	40 mg + ezetimiba
Pravastatina	40 a 80 mg	
Fluvastatina	80 mg	
Atorvastatina	10 a 20 mg	40 a 80 mg
Rosuvastatina	5 a 10 mg	20 a 40 mg
Pitavastatina	2 a 4 mg	
Lovastatina	40 mg	

Quadro 4. Recomendações e Conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Em pacientes com DM e risco cardiovascular muito alto, é recomendado reduzir o LDL-c para ≤ 50 mg/dL ou o não HDL-c para ≤ 80 mg/dL. Para pacientes que não usam estatina, é indicada uma redução ≥ 50% do LDL-c ou do não HDL-c.	A

DM: diabetes *mellitus*; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; não HDL-c: colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade.

Pacientes de risco alto

Nesses pacientes, o objetivo principal é atingir e manter LDL-c abaixo de 70 mg/dL e/ou não HDL-c abaixo de 100 mg/dL (quando os TG forem maiores que 300 mg/dL). Recomenda-se iniciar com estatinas de alta potência em suas doses máximas, desde que toleráveis (Tabela 3).

Evidências

No trabalho *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), 2.838 pacientes com DM2, sem doença cardiovascular estabelecida e com pelo menos um fator de risco (hipertensão arterial sistêmica, albuminúria, retinopatia ou tabagismo), foram randomizados para receber placebo ou atorvastatina 10 mg.³² O estudo foi terminado precocemente

em razão da eficácia do tratamento. No grupo tratado com estatina, houve redução de 37% do desfecho primário, de 32% do risco de AVC e de 27% da mortalidade, sem efeitos adversos significativos.

Outro importante trabalho foi o *Heart Protection Study* (HPS), no qual 5.963 pacientes com DM foram randomizados para receber sinvastatina 40 mg ou placebo. Pacientes do grupo que recebeu sinvastatina tiveram redução de 33% do desfecho composto por infarto agudo do miocárdio (IAM), AVC e revascularização coronária.³³ Quando comparados os dois estudos, verificou-se redução similar do desfecho cardiovascular em pacientes com DM, sem doença cardiovascular estabelecida, nos dois estudos, comprovando a eficácia do tratamento com estatina na população com DM e risco alto.

O fluxograma da Figura 2 ilustra a conduta recomendada para cada grupo de risco.

Quadro 5. Recomendações e Conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Em pacientes com DM e risco cardiovascular alto, é recomendado reduzir o LDL-c para ≤ 70 mg/dL ou o não HDL-c para ≤ 100 mg/dL. Para pacientes que não usam estatina, é indicada uma redução $\geq 50\%$ do LDL-c ou do não HDL-c.	A

DM: diabetes *mellitus*; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; não HDL-c: colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade.

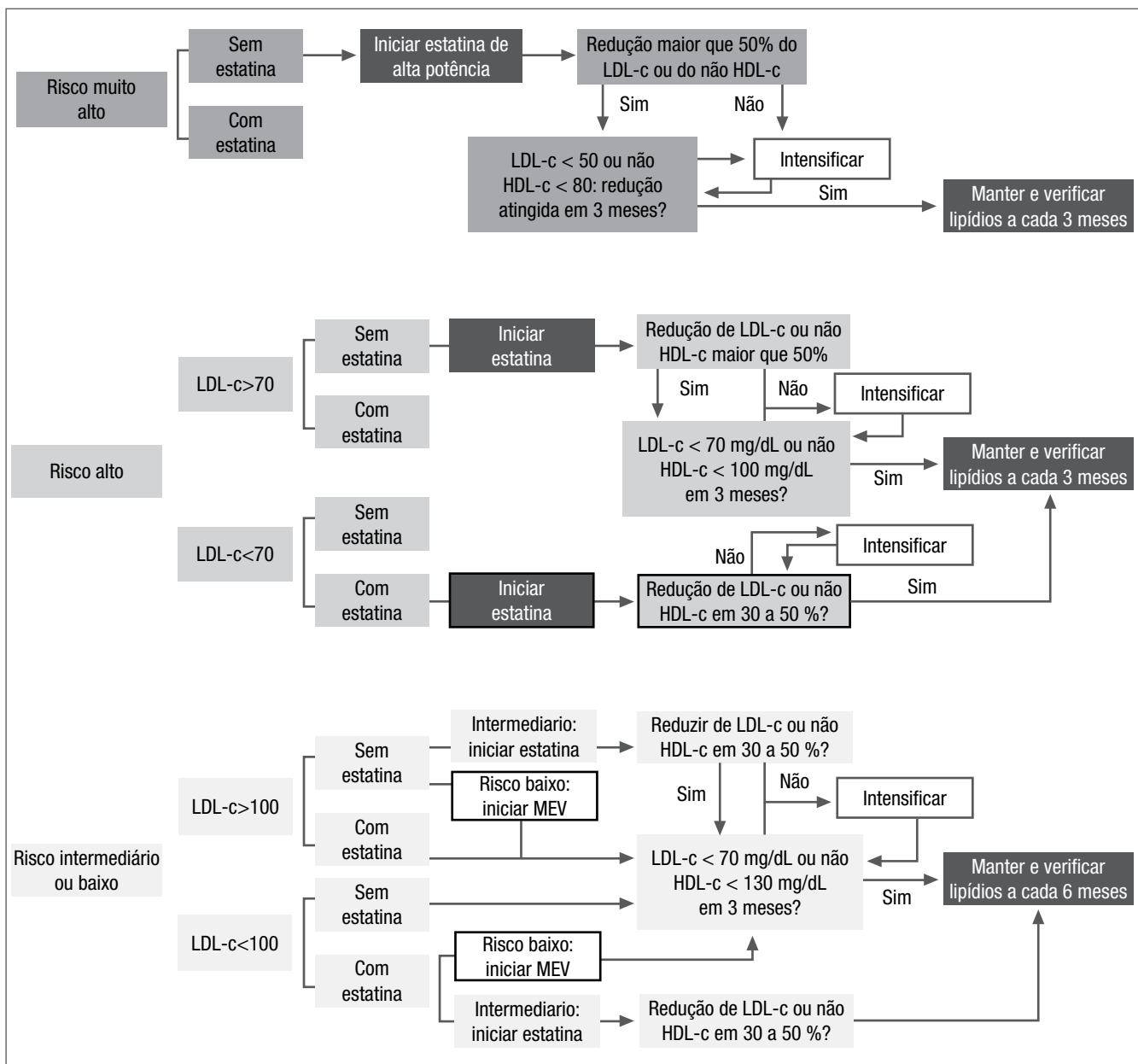


Figura 2. Fluxograma para o uso de estatinas em pacientes com diabetes.

LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; não HDL-c: colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade; MEV: mudança de estilo de vida.

Uso de estatinas em situações especiais

Insuficiência renal crônica

Pacientes com DM e taxa de filtração glomerular < 60 mL/min devem ser considerados de risco alto e abordados como tal.

Essa recomendação, entretanto, não se aplica a pacientes em diálise. Em dois estudos, não se conseguiu demonstrar o benefício do tratamento com estatina em pacientes com DM e diálise. O estudo 4D inclui 1.255 pacientes com DM2 em programa de diálise, os quais foram randomizados para receber atorvastatina ou placebo. Embora o tratamento com estatina tenha reduzido significativamente o LDL-c, não foi observada redução significativa dos eventos cardiovasculares.³⁵ Por sua vez, observou-se, inclusive,

aumento de casos de AVC hemorrágico nesse grupo. No estudo AURORA, 2.776 pacientes em diálise foram randomizados para receber rosuvastatina ou placebo. Vale ressaltar que 27,9% desses

pacientes tinham diagnóstico de DM. Assim como no estudo 4D, houve redução significativa do LDL-c, sem diminuição do desfecho primário do estudo.³⁶

Quadro 6. Recomendações e Conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Não é recomendado iniciar terapia com estatinas em pacientes com DM2 em tratamento dialítico.	A
Em pacientes com DM e insuficiência renal crônica que iniciam diálise em uso de estatina, a suspensão da estatina não é recomendada.	A

DM: diabetes *mellitus*; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.

Insuficiência cardíaca de classes funcionais III e IV

Dois estudos avaliaram os efeitos das estatinas em pacientes com IC. No estudo GISSI-HF, nenhum benefício foi demonstrado com a utilização de rosuvastatina em

pacientes com IC de classes funcionais II a IV de qualquer origem.³⁷ Da mesma forma, nenhum benefício foi demonstrado em pacientes com IC de causa isquêmica no estudo CORONA.³⁸ Vale ressaltar que ambos os estudos incluíram pacientes com DM: 26 e 29% dos pacientes, respectivamente.

Quadro 7. Recomendações e Conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Não é recomendado iniciar terapia com estatina em pacientes com DM e IC de classes funcionais III e IV.	A

DM: diabetes *mellitus*; IC: insuficiência cardíaca.

Pacientes com diabetes e hipertrigliceridemia

Apenas um estudo avaliou a eficácia da introdução de um fibrato (fenofibrato) em pacientes com DM já em uso de estatina: o estudo *Action to Control Cardiovascular Risk*

in Diabetes – Lipids Arm (ACCORD). Nesse estudo, a associação de estatina + fibrato não foi superior à utilização de estatina + placebo na redução de eventos cardiovasculares. Subanálise desse estudo, entretanto, demonstrou que a população com TG > 204 mg/dL e HDL-c < 34 mg/dL pode beneficiar-se com essa combinação.³⁹

Quadro 8. Recomendações e Conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Em pacientes com DM e hipertrigliceridemia leve a moderada (TG < 400 mg/dL), a combinação de estatina e fibrato não é recomendada para reduzir o risco cardiovascular.	A
Em pacientes com DM e em uso de estatina, com TG > 204 mg/dL e HDL-c < 34 mg/dL, a adição de um fibrato para reduzir risco cardiovascular pode ser considerada.	B

DM: diabetes *mellitus*; TG: triglicérides; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

Utilização de outras medicações hipolipemiantes em pacientes com diabetes

Dois grandes estudos avaliaram a eficácia da adição de ácido nicotínico (AN) para a redução de eventos cardiovasculares: o *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH) e o *Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events* (HPS2-THRIVE). No primeiro, 3.414 pacientes com DM e doença arterial coronariana foram randomizados para receber AN ou placebo. O es-

tudo demonstrou que, mesmo reduzindo os níveis de LDL-c e TG e aumentando o HDL-c, a adição de AN não levou a uma redução significativa do desfecho primário do estudo. Da mesma forma, o estudo HPS2-THRIVE, com mais de 25.000 pacientes, não só falhou em demonstrar qualquer benefício da utilização de AN associado a laropipranto, como também demonstrou aumento do risco de inúmeros efeitos adversos.

Uma segunda medicação utilizada para o tratamento da dislipidemia é a ezetimiba. Dados do estudo IMPROVE-IT²⁹ já foram discutidos neste capítulo e comprovam que a adição de ezetimiba à estatina pode levar a uma redução significativa de eventos cardiovasculares, principalmente em pacientes com DM2.

Quadro 9. Recomendações e Conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Não é recomendado utilizar AN para prevenir doença cardiovascular em pacientes com DM, independentemente da categoria de risco.	A
Em pacientes com DM e risco alto ou muito alto, a adição de ezetimiba pode ser considerada para a redução de eventos cardiovasculares.	A

AN: ácido nicotínico; DM: diabetes *mellitus*.

Referências bibliográficas

- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
- Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1138-45.
- Haffner SM1, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. 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 Jul 23;339(4):229-34.
- Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:25.
- Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:53.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):404-10.
- Li R, O'Sullivan MJ, Robinson J, Safford MM, Curb D, Johnson KC. Family history of myocardial infarction predicts incident coronary heart disease in postmenopausal women with diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(8):725-32.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
- 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.
- Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: a 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450-6.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421-6.
- Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578-84.
- Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J et al. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1266-71.
- Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1238-44.
- Silverman MG, Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Raggi P, Shaw LJ et al. Potential implications of coronary artery calcium testing for guiding aspirin use among asymptomatic individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):624-6.
- Carr JJ, Jacobs DR Jr, Terry JG, Shay CM, Sidney S, Liu K et al. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with incident coronary heart disease and death. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):391-9.
- Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K et al. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. *J Diabetes Investig*. 2016;7(3):396-403.
- Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):298-304.
- Li J, Luo Y, Xu Y, Yang J, Zheng L, Hasimu B et al. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle - brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with type 2 diabetes. *Circ J*. 2007;71(3):377-81.

22. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 2002;89(6):714-30.
23. Glimåker H, Holmberg L, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Björck CG et al. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg*. 1991;5(2):125-30.
24. Semmens JB, Norman PE, Lawrence-Brown MM, Holman CD. Influence of gender on outcome from ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2000;87(2):191-4.
25. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE; Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study. Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg*. 2001;34(1):122-6.
26. Bath MF, Gokani VJ, Sidloff DA, Jones LR, Choke E, Sayers RD et al. Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2015;102(8):866-72.
27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
28. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiatt SD, Murphy SA et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
29. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
30. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1220-6.
31. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C et al. 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(9753):1670-81.
32. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ 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.
33. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16.
34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J et al. 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(9841):581-90.
35. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353(3):238-48.
36. 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.
37. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-9.
38. 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.
39. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74.

Diagnóstico de doença coronariana silenciosa no paciente com diabetes mellitus

Introdução

Pacientes com diabetes podem ter doença arterial coronariana (DAC) e não apresentar sintomas. Cerca de um em cada cinco apresenta isquemia silenciosa, já um em cada 15 sofre de isquemia grave, o que se verifica quando testes mais sensíveis, como cintilografia miocárdica ou ecocardiograma de estresse, são realizados. A presença de isquemia silenciosa nesses exames implica risco de eventos coronarianos 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.^{1,2}

A detecção precoce de DAC nessa população tem impacto no tratamento, podendo traduzir-se na redução de eventos cardiovasculares. Existe ampla evidência de que o paciente com diabetes e isquemia miocárdica silenciosa ou doença coronária subclínica, independentemente do método de detecção, apresenta pior prognóstico.

Diversas metodologias podem avaliar a presença de isquemia miocárdica e aterosclerose subclínica em pacientes com diabetes. Essas ferramentas fornecem informações que auxiliam na estratificação de risco, além de fatores de risco tradicionais no paciente assintomático. A seguir, apresentam-se algumas dessas técnicas.

Eletrocardiograma de repouso

O eletrocardiograma (ECG) de repouso é recomendado para o rastreamento de doença coronariana assintomática, pelo menos anualmente, em pacientes com diabetes.

No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), um em cada seis pacientes recém-diagnosticados com diabetes tinha evidência eletrocardiográfica de infarto silencioso do miocárdio, fato associado a maior risco de infarto do miocárdio fatal e mortalidade por todas as causas.³ A presença de sobrecarga ventricular esquerda, ondas Q e isquemia miocárdica ao ECG indica risco elevado de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes, contudo é um exame pouco sensível. Pelo seu baixo custo e risco, a diretriz brasileira para prevenção de doença cardiovascular no diabetes de 2017 recomenda realizar ECG de repouso anualmente em todos os pacientes com diabetes, mesmo assintomáticos.⁴

Teste ergométrico

O teste ergométrico pode ser o método inicial para detecção de isquemia nas seguintes situações: 1) na presença de

anormalidades no ECG de repouso, desde que interpretáveis; 2) na presença de sintomas atípicos; 3) em indivíduos que desejam iniciar atividade física de alta intensidade. Não existe recomendação sobre a realização de teste ergométrico rotineiramente em qualquer paciente assintomático.

O paciente com diabetes que apresenta teste ergométrico alterado tem maior risco de mortalidade coronariana e total.⁵ Teste ergométrico foi realizado em 5.783 homens e mulheres com sobrepeso/obesidade e diabetes tipo 2 que participaram do estudo *Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)*.⁶ Os autores do trabalho encontraram anormalidades em 1.303 (22,5%) participantes, dos quais 693 (12%) apresentaram baixa capacidade de exercício, 440 (7,6%) tinham depressão do segmento ST, 206 (5%) demonstraram recuperação anormal da frequência cardíaca, 63 (1,1%) tinham angina e 41 (0,7%) sofriam de arritmia ventricular. Idade avançada esteve relacionada com maior prevalência de anormalidades.

O papel do teste ergométrico na pesquisa de isquemia silenciosa foi avaliado no estudo DADDY-D,⁷ de coorte italiana, no qual foram incluídos 520 pacientes com diabetes tipo 2 há mais de 1 ano, randomizados para realizar ou não rastreamento de doença isquêmica coronariana com teste ergométrico. Os pacientes com teste ergométrico positivo foram orientados a realizar cateterismo cardíaco. Doença coronária silenciosa foi detectada em 20 de 262 pacientes (7,6%), sendo a revascularização miocárdica realizada em 12 pacientes (4,6%). Depois de 3,6 anos de seguimento, não houve diferença em relação a eventos cardíacos. Ocorreram 12 eventos (4,6%) no grupo que realizou teste ergométrico e 14 (5,4%) no grupo de seguimento (*hazard ratio* [HR] = 0,849; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,393 a 1,827; p = 0,678).

Consideram-se sugestivas de isquemia miocárdica as seguintes alterações do segmento ST: 1) infradesnivelamento com morfologia horizontal ou descendente ≥ 1 mm, aferido no ponto J; 2) infradesnivelamento com morfologia ascendente $\geq 1,5$ mm, em indivíduos com risco moderado ou alto de doença coronária; 3) infradesnivelamento > 2 mm, aferido no ponto Y, ou seja, a 80 ms do ponto J,⁸ em indivíduos com baixo risco de doença coronária. Também se considera teste positivo a presença de angina típica ou supradesnivelamento do segmento ST.

Cintilografia de perfusão miocárdica com estresse

Essa técnica deve ser realizada em pacientes com dor precordial, equivalente anginoso ou sintomas atípicos e que

tenham alterações não interpretáveis no ECG de repouso (bloqueio de ramo esquerdo), incapacidade física ou contraindicações para realizar o teste ergométrico. Em pacientes assintomáticos, sua indicação é controversa. Em geral, não se recomenda realizar rastreamento para isquemia miocárdica com cintilografia miocárdica de estresse em indivíduos assintomáticos, já que o rastreamento aparentemente não reduz eventos cardiovasculares. A diretriz brasileira para prevenção de doença cardiovascular no diabetes de 2017 sugere, entretanto, que indivíduos com diabetes assintomáticos, mas com escore de cálcio coronário acima de 400 unidades Agatston (UA), sejam investigados para isquemia silenciosa.⁴

O estudo *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics* (DIAD) avaliou o papel da pesquisa de isquemia miocárdica silenciosa em 1.123 pacientes com diabetes tipo 2 assintomáticos, submetidos a regimes mais intensivos de controle dos fatores de risco para aterosclerose do que os realizados em estudos anteriores.⁹ Os pacientes foram seguidos do ano 2000 até 2007 e randomizados para realizar ou não pesquisa de isquemia miocárdica silenciosa por cintilografia miocárdica. A idade média da população era de 60 anos; a duração do diabetes, cerca de 8 anos. As taxas anuais de eventos coronarianos, entretanto, foram surpreendentemente baixas (apenas 0,6% ao ano). Dessa forma, o estudo não teve condições de detectar diferenças na taxa de eventos entre o grupo que rastreou isquemia e o grupo que não fez rastreamento. O valor preditivo positivo para isquemia moderada a grave foi de apenas 12%.

O estudo BARDOT realizou cintilografia miocárdica em 400 pacientes diabéticos assintomáticos, os quais repetiram o exame após 2 anos.¹⁰ Observou-se que a cintilografia miocárdica estava alterada em 87 de 400 pacientes (22%). Os pacientes com cintilografia anormal apresentaram taxa mais elevada de eventos cardíacos maiores (HR: 3,44; IC de 95%: 1,32 a 8,95; $p = 0,011$) e maior taxa de isquemia ou cicatriz cardíaca nova em 2 anos (*odds ratio* [OR]: 15,91; IC de 95%: 7,24 a 38,03; $p < 0,001$), independentemente do tratamento.¹⁰ Os pacientes com cintilografia miocárdica anormal foram randomizados para tratamento medicamentoso ou tratamento invasivo-medicamentoso. O estudo não encontrou diferenças com relação a eventos cardíacos maiores entre esses grupos ($p = 0,215$), mas o grupo que recebeu tratamento invasivo-medicamentoso, por adotar estratégia de revascularização miocárdica, apresentou menor prevalência de isquemia na cintilografia miocárdica após 2 anos de seguimento (15,8%), em comparação com o grupo que ficou apenas em tratamento medicamentoso (54,3%; $p < 0,001$).

Ecodopplercardiograma com estresse farmacológico

Esse exame pode ser realizado no lugar do teste ergométrico em pacientes com diabetes que apresentem alterações não interpretáveis do ECG de repouso, que tenham incapacidade física para realizar o teste ergométrico ou para os quais se indique pesquisa de isquemia silenciosa.

O ecodopplercardiograma com estresse farmacológico positivo identifica pacientes com diabetes que apresentem elevado risco para eventos, sendo o risco de morte corre-

lacionado com a extensão da isquemia miocárdica. Um pequeno estudo, publicado em 2005, incluiu 141 pacientes com diabetes tipo 2 sem doença cardíaca conhecida e assintomáticos, com idade entre 45 e 76 anos. Os pacientes foram randomizados para realizar ou não rastreamento com teste ergométrico e ecodopplercardiograma sob estresse com dipiridamol. Se qualquer um dos dois testes fosse positivo, o paciente seria submetido a cateterismo cardíaco. Quinze indivíduos apresentaram rastreamento positivo (21,4%). A média de seguimento foi de 53,5 meses. Durante esse período, houve apenas um evento maior (infarto) e três menores (angina) no braço de rastreamento. No braço de controle, ocorreram 11 eventos maiores e quatro menores. Dessa forma, a proporção de eventos foi significativamente menor no grupo de rastreamento ($p = 0,018$). Há limitações no estudo, tais como o pequeno tamanho amostral e, possivelmente, a menor otimização do tratamento no grupo de controle, estabelecido em diretrizes antigas. A taxa de uso de hipolipemiantes, por exemplo, foi menor que 30% nos dois grupos.¹¹

Tomografia computadorizada com escore de cálcio da artéria coronária (CAC)

Essa tomografia é útil na detecção de aterosclerose subclínica e na avaliação do risco de eventos coronarianos em pacientes com diabetes, embora não avalie diretamente a existência de isquemia. O cálcio da artéria coronária (CAC) pode ser estimado sem a injeção de contraste iodado e com baixa exposição à radiação. Quanto maior o CAC, maior a quantidade de placas de ateroma (carga de placa) e, portanto, maior o risco de isquemia miocárdica, morte e desfechos cardiovasculares.

Isquemia silenciosa

O escore de CAC pode auxiliar na reclassificação de risco, indicando-se para investigação pacientes com maior risco para isquemia silenciosa. Anand *et al.* mostraram que 45% dos pacientes com diabetes tipo 2 assintomáticos, entre 30 e 65 anos, apresentavam CAC > 10 ($n = 510$).¹² No estudo, observou-se associação positiva ($p < 0,0001$) entre prevalência de isquemia miocárdica e CAC. A prevalência de isquemia miocárdica foi de 0%, 18,4%, 22,9%, 48,3% e 71,4% para os respectivos níveis de CAC de 0 a 10, 11 a 100, 101 a 400, 401 a 1.000 e > 1.000. Ainda, os escores de cálcio entre 100 e 400, 400 e 1.000 e > 1.000 correlacionaram-se com risco relativo de eventos cardiovasculares, respectivamente, 10, 40 e 58 vezes maior do que em pacientes com diabetes e CAC zero, por um período de 2 anos de seguimento.

Wong *et al.* avaliaram o CAC por tomografia computadorizada e a sua associação com isquemia miocárdica por cintilografia perfusional miocárdica em 173 indivíduos com síndrome metabólica (SM) e 140 pacientes com diabetes, mas sem SM.¹³ Independentemente da presença de diabetes ou de SM, escores de cálcio menores que 100 associaram-se a uma prevalência baixa de isquemia miocárdica (cerca de 2%). Por

sua vez, isquemia miocárdica ocorreu em 13% dos indivíduos com diabetes e CAC entre 100 e 399. Quando o CAC foi superior a 400, isquemia ocorreu em 23,4% dos pacientes.

Eventos cardiovasculares

Dados do estudo *Prospective Evaluation of Coronary Artery Calcium in Predicting Cardiovascular Events in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes* (PREDICT) confirmaram o papel do CAC na detecção de isquemia em pacientes com diabetes assintomáticos.¹⁴ Foram acompanhados prospectivamente 589 pacientes com diabetes tipo 2, durante 4 anos. O CAC foi marcador independente para eventos cardiovasculares. As razões relativas de dano (HR) para os escores de cálcio, utilizando como referência os intervalos de CAC 0-10 UA, foram: CAC 0-10 versus CAC 11-100: HR = 5,4; versus CAC 101-400: HR = 10,5; versus CAC 401-1.000: HR = 11,9; versus CAC > 1.000: HR = 19,8. As áreas sob a curva ROC (*receiver operating characteristic curve*) mostraram melhor acurácia quando o CAC foi acrescentado. Os trabalhos *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) e Heinz Nixdorf demonstraram que CAC é preditor de eventos coronários e que seu emprego auxilia na estratificação de risco cardiovascular de pacientes em prevenção primária, agregando valor ao escore clínico.^{15,16}

Mortalidade

Raggi *et al.* avaliaram mais de 900 pacientes com diabetes e observaram que a presença de CAC > 1.000 indica mortalidade de 9% em 5 anos em comparação com 1,1% em pacientes com CAC < 10.¹⁷

O *Diabetes Heart Study*, de Agarwal *et al.*, mostrou relação entre CAC e mortalidade.¹⁸ Nesse estudo, 1.051 pacientes com diabetes foram acompanhados por 7,4 anos. Houve associação entre CAC e mortalidade no modelo ajustado para idade, sexo, raça, tabagismo e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c). Utilizando o grupo CAC 0-9 como referência, o estudo apresentou os seguintes riscos relativos (RR), com IC de 95%, de acordo com a severidade do CAC: (a) CAC 10-99: RR = 1,40 (IC 0,57 a 3,74; p = 0,47); (b) CAC 100-299: RR = 2,87 (IC 1,17 a 7,77; p = 0,02); (c) CAC 300-999: RR = 3,04 (IC 1,32 a 7,90; p = 0,008); (d) CAC ≥ 1000: RR = 6,71 (IC 3,09 a 16,87; p = 0,0001). Posteriormente, em 2013, os mesmos autores publicaram uma análise que comparava o CAC a fatores de risco tradicionais na predição de mortalidade cardiovascular.¹⁹ O CAC aumentou a área sobre a curva ROC de 0,70 (0,67 a 0,73) para 0,75 (0,72 a 0,78), melhorando a acurácia. A taxa de reclassificação no grupo de risco cardiovascular intermediário foi de 34%.

Metanálise realizada por Kramer *et al.* incluiu oito estudos com 6.521 pacientes diabéticos tipo 2 e 802 eventos cardiovasculares.²⁰ O RR de mortalidade total e de eventos cardiovasculares, comparando-se CAC ≥ 10 com CAC < 10, foi de 5,47 (IC de 95%: 2,59 a 11,53; p < 0,001). A sensibilidade do método foi alta (94%), mas com baixa especificidade (34%). Esse achado corrobora o conceito de que pacientes diabéticos com escore de cálcio baixo (< 10) apresentam menor risco de eventos cardiovasculares.

Angiotomografia de artérias coronárias

A angiotomografia de artérias coronárias, em pacientes com diabetes, deve ser realizada na presença de sintomas atípicos. É superior ao escore de cálcio na predição de eventos cardiovasculares por ser capaz de detectar placas não calcificadas, mas não deve ser feita rotineiramente em indivíduos assintomáticos, já que não mostrou reduzir eventos cardiovasculares quando utilizada em contexto de estratificação de risco.

Eventos cardiovasculares

Hadamitzky *et al.* avaliaram o papel da angiotomografia coronariana na predição de eventos cardiovasculares em 140 indivíduos com diabetes e 1.782 sem diabetes, os quais foram seguidos por 33 meses.²¹ Eles apresentavam sintomas atípicos de doença coronariana, além de outros fatores de risco. Foi utilizado um escore de placa aterosclerótica definido pelo número de segmentos com estenose acima de 25% ou qualquer placa calcificada, mista ou não calcificada, independentemente do grau de estenose. O melhor preditor de eventos nos pacientes com diabetes foi o escore de placa aterosclerótica, com taxa anual de eventos de 0,5% para pacientes com menos de cinco lesões e de 9,6% para pacientes com mais de nove lesões, resultando em HR de 1,3 (IC de 95%: 1,1 a 1,7). A carga de placas foi o melhor marcador de eventos coronarianos, mesmo ajustando-se para o escore de cálcio.

O estudo observacional CONFIRM, de registro multicêntrico, também mostrou a superioridade da angiotomografia de artérias coronárias sobre o escore de cálcio em pacientes com diabetes.²² Nesse estudo, 400 pacientes com diabetes assintomáticos e sem doença coronária conhecida, submetidos a uma angiotomografia de artérias coronárias, com idade entre 60,4 ± 9,9 anos, sendo 65% homens, foram seguidos por 2,4 ± 1,1 anos. Ocorreram, ao todo, 33 eventos cardiovasculares maiores. Na análise ajustada para fatores de risco de DAC e escore de cálcio, a máxima estenose e o número de vasos obstruídos e com escore de estenose segmentar foram significativamente associados a evento cardiovascular. Esses índices tomográficos também apresentaram melhor discriminação de risco em comparação com idade, sexo e escore de cálcio. O estudo ainda mostrou melhora na reclassificação do risco com a máxima estenose (*integrated discrimination improvement* – IDI: 0,03; p = 0,03) e o número de vasos com obstrução (IDI: 0,06; p = 0,002), havendo tendência para melhora com o escore de estenose segmentar (IDI: 0,03; p = 0,06).²²

O estudo FACTOR-64 avaliou se a angiotomografia de artérias coronárias em pacientes assintomáticos com diabetes tipo 1 ou 2 poderia trazer benefício ao reduzir eventos clínicos.²³ Foram incluídos pacientes com diabetes há pelo menos 3 ou 5 anos, randomizados para realizar ou não angiotomografia de artérias coronárias, sendo o resultado utilizado na sua condução clínica. Todos os pacientes foram submetidos a tratamento-padrão dos fatores de risco, sendo estimulados a atingir metas terapêuticas segundo diretrizes vigentes na época (hemoglobina glicada < 7,0%, LDL-c < 100 mg/dL e pressão sistólica < 130 mmHg). Os pacientes do grupo da an-

giotomografia com artérias coronárias normais eram mantidos no tratamento-padrão. Aqueles que apresentavam doença coronária leve proximal ou grave proximal ou distal ou, ainda, escore de cálcio acima de 10 eram recomendados a passar por tratamento agressivo (LDL-c < 70 mg/dL, colesterol da lipoproteína de alta densidade [HDL-c] > 50 mg/dL, triglicérides < 150 mg/dL, hemoglobina glicada < 6,0% e pressão sistólica < 120 mmHg). Os pacientes com estenose grave eram submetidos à angiografia coronária invasiva, ficando a decisão sobre revascularização a critério do médico assistente. Aqueles pacientes com lesão moderada eram submetidos a uma pesquisa de isquemia miocárdica. No total, foram randomizados 900 pacientes, sendo 452 para o grupo da angiotomografia, com tempo médio de seguimento de 4 anos. A duração média do diabetes no grupo sem angiotomografia foi de 13,5 anos, já no grupo com angiotomografia, de 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% no grupo da angiotomografia e de 7,6% no grupo de controle (HR = 0,80; IC de 95%: 0,49 a 1,32; p = 0,38). Não houve, também, diferença em relação ao desfecho secundário (eventos isquêmicos cardíacos maiores). A taxa de eventos observada esteve abaixo do previsto para cálculo do tamanho amostral, o que pode ter interferido no resultado negativo do estudo. De qualquer forma, pode-se concluir que pacientes com diabetes assintomáticos, e apresentando fatores de risco

bem controlados, não parecem ser beneficiados com o rastreamento por angiotomografia de artérias coronárias.

Ressonância nuclear magnética com estresse

A ressonância nuclear magnética (RNM) com estresse pode ser realizada no lugar do teste ergométrico em pacientes com diabetes que apresentem alterações não interpretáveis do ECG de repouso ou que tenham incapacidade física de realizar o teste ergométrico e para os quais se indique pesquisa de isquemia silenciosa. Não é recomendado realizar RNM com estresse em pacientes com diabetes que sejam assintomáticos.

Essa técnica apresenta boa *performance* para detecção de doença coronariana obstrutiva (acima de 70%) na população geral e em pacientes com diabetes (sensibilidade de 88%, especificidade de 82%, valor preditivo positivo [VPP] de 90% e valor preditivo negativo [VPN] de 79%).²⁴ Também há evidência de que o exame tenha utilidade de prognóstico em pacientes diabéticos com suspeita de isquemia miocárdica.²⁵ De qualquer modo, ainda não existem evidências para o uso rotineiro dessa metodologia na pesquisa de doença coronariana silenciosa, especialmente se esse exame é suscetível de mudar o tratamento e o prognóstico do diabético assintomático.

Referências bibliográficas

- Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2729-36.
- Bax JJ, Inzucchi SE, Bonow RO, Schuijff JD, Freeman MR, Barrett EJ et al. Cardiac imaging for risk stratification in diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1295-304.
- Davis TM, Coleman RL, Holman RR, Group U. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. *Circulation*. 2013;127(9):980-7.
- Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valério CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetology & metabolic syndrome*. 2017;9:53.
- Lyerly GW, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Hand GA, Blair SN. Maximal exercise electrocardiography responses and coronary heart disease mortality among men with diabetes mellitus. *Circulation*. 2008;117(21):2734-42.
- Curtis JM, Horton ES, Bahnson J, Gregg EW, Jakicic JM, Regensteiner JG et al. Prevalence and predictors of abnormal cardiovascular responses to exercise testing among individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care*. 2010;33(4):901-7.
- Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messori R, Giovanardi P, Magnavacchi P et al. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med*. 2015;26(6):407-13.
- Sociedade Brasileira de C. [III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R 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.
- Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Muller-Brand J, Jeger R et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(10):1001-10.
- Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J*. 2005;149(2):e1-6.
- Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P 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. *Eur Heart J*. 2006;27(6):713-21.

13. Wong ND, Rozanski A, Gransar H, Miranda-Peats R, Kang X, Hayes S 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.
14. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2244-51.
15. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(17):1397-406.
16. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1333-9.
17. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1663-9.
18. Agarwal S, Morgan T, Herrington DM, Xu J, Cox AJ, Freedman BI et al. Coronary calcium score and prediction of all-cause mortality in diabetes: the diabetes heart study. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1219-24.
19. Agarwal S, Cox AJ, Herrington DM, Jorgensen NW, Xu J, Freedman BI et al. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes: diabetes heart study. *Diabetes Care*. 2013;36(4):972-7.
20. 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: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f1654.
21. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, Bischoff B, Martinoff S, Schomig A et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1358-63.
22. Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):298-304.
23. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S 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.
24. Budoff MJ, Raggi P, Beller GA, Berman DS, Druz RS, Malik S et al. Noninvasive cardiovascular risk assessment of the asymptomatic diabetic patient: The Imaging Council of the American College of Cardiology. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):176-92.
25. Heydari B, Juan YH, Liu H, Abbasi S, Shah R, Blankstein R et al. Stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging effectively risk stratifies diabetic patients with suspected myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e004136.

Avaliação e tratamento da hipertensão em pacientes com diabetes *mellitus*

Epidemiologia

A prevalência de hipertensão arterial entre adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é, em geral, de 50 a 75% em todo o mundo. Entre adultos diabéticos obesos, as taxas de hipertensão são superiores a 70% na Ásia e a 80% na Europa, sendo menores nas Américas do Norte e do Sul, mas, ainda assim, acima de 30%.^{1,2}

Impacto do tratamento da hipertensão em pacientes com diabetes

O controle da hipertensão representa meta prioritária para a redução de risco cardiovascular e renal. A diminuição das cifras pressóricas tem importante impacto na redução das complicações macro e microvasculares do DM2, conforme revelou o trabalho *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).³ Nesse estudo, o controle pressórico (pressão arterial [PA] alcançada em torno de 140/80 mmHg) resultou em redução de 24% de qualquer desfecho relacionado ao DM2, de 32% das mortes relacionadas ao diabetes, de 44% dos acidentes vasculares encefálicos (AVEs) e de 37% das complicações microvasculares do diabetes. O estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE),⁴ que avaliou pacientes de alto risco cardiovascular, incluindo indivíduos com DM2, demonstrou os benefícios do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), por meio de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), na redução dos desfechos cardiovasculares nesses indivíduos, o que pode ter ocorrido pela diminuição pressórica alcançada no grupo tratado, sem desconsiderar efeitos benéficos específicos da referida classe de fármacos.

Metas pressóricas

ACCORD

Dados inicialmente publicados do estudo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Blood Pressure Trial* (ACCORD)⁵ revelaram que níveis de pressão arterial sistólica (PAS) abaixo de 120 mmHg não se associam a uma redução de desfechos cardiovasculares em relação ao grupo de controle, cuja meta pressórica foi de PAS abaixo de 140 mmHg, ocorrendo, inclusive, maior taxa de eventos adversos, como hipotensão, hipocalcemia

e aumento da creatinina no grupo de tratamento intensivo (3,3% *versus* 1,3%). Naquela mesma publicação, no entanto, quando se observa a ocorrência de AVE, identifica-se maior proteção no grupo com PAS abaixo de 120 mmHg, com 36 eventos no grupo de tratamento intensivo contra 62 no grupo de meta abaixo de 140 mmHg (*hazard ratio* [HR] = 0,59; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,39 a 0,89). Importante ressaltar que, para a prevenção de um evento (AVE), fez-se necessário tratamento intensivo continuado de 89 pacientes por 5 anos.

Uma revisão dos dados do ensaio ACCORD, posteriormente publicada,⁶ mostrou que o risco de desfecho primário foi menor nos grupos tratados intensamente para controle da glicemia (HR = 0,67; IC de 95%: 0,50 a 0,91), da PA (HR = 0,74; IC de 95%: 0,55 a 1,00) ou de ambas (HR = 0,71; IC de 95%: 0,52 a 0,96), em comparação com o tratamento-padrão combinado de PA e glicemia. Para os resultados secundários, o infarto do miocárdio (IM) foi significativamente reduzido pelo tratamento intensivo da glicemia, enquanto o AVE, pela redução intensiva da PA. A maioria dos outros desfechos foi neutra ou favoreceu grupos de tratamento intensivo. Em conclusão, no ACCORD, em comparação com o tratamento-padrão combinado, a redução intensiva da PA e o tratamento intensivo da glicemia melhoraram os principais resultados de doença cardiovascular (DCV), mas sem o benefício adicional de combinação das duas intervenções.

SPRINT e suas repercussões

O estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT)⁷ revelou benefícios associados a reduções mais intensas da PA em hipertensos de alto risco, mas não incluiu pacientes diabéticos. Há muitas diferenças entre o desenho do SPRINT e o do ACCORD, indicando a necessidade de cautela na interpretação das conclusões, aparentemente díspares, de ambos. O estudo ACCORD recrutou quase metade dos pacientes alocados para o SPRINT e com idade média menor. Já o SPRINT incluiu uma faixa etária mais idosa (28% ≥ 75 anos) e com doença renal crônica (DRC). O projeto fatorial 2x2 no estudo ACCORD, avaliando simultaneamente o efeito do controle glicêmico, contribuiu, possivelmente, para reduzir o poder estatístico da amostra da população, tanto que, em análises posteriores, a restrição da amostra aos indivíduos com controle intenso de PA, independentemente dos níveis glicêmicos, revelou redução de risco de 26%, em linha com os dados do SPRINT. Os achados, portanto, sugerem que a divergência entre os resultados dos dois estudos pode decorrer de diferenças no desenho,

nas interações entre tratamentos concomitantes do ACCORD ou mesmo nos efeitos aleatórios. Não se pode, contudo, excluir a possibilidade de que mudanças específicas na função arteriolar e no fluxo sanguíneo, próprias do diabetes, tenham influenciado a diferença entre os resultados dos dois estudos.

Com relação à pressão arterial diastólica (PAD), o estudo *Hypertension Optimal Treatment (HOT)*⁸ demonstrou, em diabéticos, redução de 51% do risco de desfechos cardiovasculares principais no braço de tratamento, com o objetivo de atingir PAD inferior a 80 mmHg (a média real atingida foi de 81 mmHg), em comparação com o braço de tratamento destinado a atingir PAD inferior a 90 mmHg.

Recentes metanálises

Ettehad *et al.*⁹ analisaram 123 estudos em metanálise que envolveu 613.815 participantes. As análises de metarregressão mostraram reduções do risco relativo (RR) proporcionais à magnitude das reduções de PA alcançadas. Cada redução de 10 mmHg da PAS diminuiu significativamente o risco de grandes eventos de DCV (RR = 0,80; IC de 95%: 0,77 a 0,83), doença arterial coronariana (DAC) (RR = 0,83; IC de 95%: 0,78 a 0,88), AVE (RR = 0,73; IC de 95%: 0,68 a 0,77) e insuficiência cardíaca (IC) (RR = 0,72; IC de 95%: 0,67 a 0,78), o que, nas populações estudadas, levou a uma significativa redução de 13% da mortalidade por todas as causas (RR = 0,87; IC de 95%: 0,84 a 0,91). No entanto, o efeito sobre a função renal não foi significativo (RR = 0,95; IC de 95%: 0,84 a 1,07), sendo todas as tendências menores que 0,05. Não houve evidências claras de que a redução do risco proporcional na DCV principal diferisse em relação à história basal da doença, com exceção do DM2 e da DRC, para os quais foram detectadas reduções de risco menores, porém significativas. A metanálise concluiu que a redução da PA diminuiu significativamente o risco vascular em vários níveis de PA basal e comorbidades. Os resultados fornecem um bom suporte para reduções de PAS inferiores a 130 mmHg, tendo sido proporcionada redução da PA em indivíduos com história de DCV, DAC, AVE, DM2, IC e DRC.

Outra metanálise¹⁰ relatou pequena diminuição do risco de AVE associada a uma redução de PA mais intensiva em adultos com DM2, mas encontrou resultados não conclusivos para mortalidade global e DAC. Outras metanálises recentes¹¹⁻¹³ também têm questionado os benefícios do alcance de metas mais baixas de PA em diabéticos, como iguais ou inferiores a 130/80 mmHg, sugerindo associação em forma de curva J e aumento do número de desfechos. Por sua vez, metanálise mais recente e abrangente, de Bundy *et al.*,¹⁴ incluindo maior número de ensaios de pacientes com DM2 e outras comorbidades, suporta os benefícios de uma redução até mais intensa da PAS em diabéticos, entre 120 e 124 mmHg.

Recomendações de metas pressóricas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Em vista dos resultados de estudos clínicos e revisões sistemáticas recentes, esta diretriz optou por recomendar um alvo de PA inferior a 130/80 mmHg para pacientes diabéticos, se tole-

rado. É também importante destacar que, em pacientes com DAC, registros e estudos de coorte recentes mostraram^{15,16} aumento dos eventos cardiovasculares fatais e não fatais, bem como aumento de marcadores subclínicos, como tropoina de alta sensibilidade, quando a PA atinge valores inferiores a 120/70 mmHg, particularmente com PAD inferior a 60 mmHg. Assim, para pacientes coronarianos, as metas (alvo) de PA devem estar em uma faixa de segurança mais restrita (< 130/80 mmHg, mas não < 120/70 mmHg).

Em pacientes com DM2, com 80 anos de idade ou mais, um alvo de PAS inferior a 150 mmHg parece razoável. Nesse grupo especial, não há, ainda, evidências de benefícios decorrentes de níveis de PAS abaixo de 140 mmHg, exceto aquelas obtidas no subgrupo de indivíduos com 75 anos ou mais incluídos no SPRINT, ensaio que excluiu diabéticos. O estudo *Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)*,¹⁷ embora tenha incluído um baixo percentual de diabéticos (6,8%), demonstrou redução do risco de AVE e IC, com alvo de PA abaixo de 150/90 mmHg. Na população muito idosa (≥ 80 anos), a PA deve ser reduzida com cautela, considerando-se as comorbidades e o provável uso de múltiplos medicamentos. A presença de hipertensão sistólica isolada (HSI) requer especial atenção quanto à redução excessiva da PAD, que deve ser mantida, preferencialmente, acima de 60 mmHg na presença (ou em maior probabilidade) de DAC.

Em pacientes com hipertensão no estágio III (definida como PA $\geq 180/110$ mmHg), a meta inicial deve ser inferior a 140/90 mmHg. Já em pacientes com diabetes e aumento da albuminúria (superior ou igual a 30 mg/g de creatinina), recomenda-se que a pressão seja inferior a 130/80 mmHg. Por sua vez, em pacientes com diabetes e albumina urinária superior ou igual a 30 mg/g de creatinina, o tratamento com IECAs ou com bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) está indicado.

Ao usar mais de um anti-hipertensivo para alcançar o alvo da PA em diabéticos, deve-se, preferencialmente, combinar um IECA ou um BRA com um bloqueador de canais de cálcio (BCC) di-hidropiridínico. Uma reanálise do estudo *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Trial (ACCOMPLISH)*,¹⁸ baseada no peso corporal, revelou que a escolha do BCC como segundo fármaco, associado ao IECA, foi mais benéfica em pacientes com índice de massa corporal normal ou sobrepeso. Em pacientes obesos, contudo, não houve diferença entre o uso de um BCC e de um diurético tiazídico no estudo ACCOMPLISH.^{19,20}

Se for necessária a combinação de três fármacos para o alcance de metas tensionais, pode ser adequada a associação de um IECA ou de um BRA a um BCC di-hidropiridínico, mais um diurético tiazídico. Não é recomendada, por sua vez, a combinação de um IECA e um BRA ou um bloqueador de renina devido ao maior risco de agravamento da função renal, síncope e hipercalcemia.²¹⁻²⁵

O tratamento não medicamentoso da hipertensão em pacientes diabéticos deve compreender redução do peso corporal – naqueles indivíduos com sobrepeso e obesidade –, adoção de um padrão alimentar saudável, contenção da ingestão de sal, prática regular de exercícios físicos, medidas de atenuação do estresse psicossocial e alerta à possibilidade de apneia obstrutiva do sono, altamente prevalente nessa população.^{1,26}

Conclusões

O indivíduo com diabetes e hipertensão apresenta um universo de mecanismos fisiopatológicos que o estratifica como de maior risco cardiovascular e renal. Nesse contexto, frequentemente se agregam, ainda, outras condições mórbi-das, como obesidade, dislipidemias, apneia do sono, distúr-

bios da coagulação e inflamação, entre outras, que amplifi-cam as chances de agravos à saúde. A abordagem global e individualizada, o alcance de metas tensionais preconizadas para cada situação, assim como a adequada escolha da es-tratégia de tratamento, têm propiciado melhoria expressiva da qualidade e, sobretudo, da expectativa de vida dos indiví-duos com diabetes.

Referências bibliográficas

1. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT et al. 7a diretriz brasileira de hiper-tensão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Supl 3):1-83.
2. Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in obser-vational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:327-38.
3. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and mi-crovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317(7160):703-13.
4. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E su-pplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):154-60.
5. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr et al. Effects of intensive bloo-d-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85.
6. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1721-8.
7. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whel-ton PK, Snyder JK, Sink KM et al. A randomized trial of in-tensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal re-sults of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomi-zed trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351(9118):1755-62.
9. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67.
10. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hem-melgarn BR et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012;172(17):1296-303.
11. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes melli-tus: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2016;352:i717.
12. Brunström M, Eliasson M, Nilsson PM, Carlberg B. Blood pressure treatment levels and choice of antihypertensive agent in people with diabetes mellitus: an overview of systematic re-views. *J Hypertens.* 2017;35(3):453-62.
13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressu-re-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and me-ta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35(5):922-44.
14. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT et al. Systo-lic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(7):775-81.
15. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet.* 2016;388(10056):2142-52.
16. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(16):1713-22.
17. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitras-cu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98.
18. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hyperten-sion in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28.
19. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB et al. Cardiovascular events during differing hypertension thera-pies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(1):77-85.
20. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y et al. Effects of body size and hypertension treatments on car-diovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH ran-domised controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9866):537-45.
21. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L 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.
22. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outco-mes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE stu-dy and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000;355(9200):253-9.
23. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascu-lar outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-9.
24. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, An-dersen S, Arner P et al. The effect of irbesartan on the develop-ment of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):870-8.

25. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349(9069):1857-63.
26. Paula TP, Viana LV, Neto AT, Leitão CB, Gross JL, Azevedo MJ. 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;17(11):895-901.

Uso de antiagregantes plaquetários em diabetes *mellitus*

Prevenção de eventos cardiovasculares e outras complicações

Diabetes *mellitus* é uma enfermidade associada ao aumento da prevalência de doença coronariana e de complicações circulatórias. A utilização de terapia antiagregante plaquetária nos pacientes diabéticos é motivo de questionamento frequente pela preocupação quanto à prevenção da ocorrência desses eventos.

No tocante à prevenção primária, o risco individual cardiovascular deve ser levado em consideração para a indicação da ácido acetilsalicílico (AAS). Uma metanálise de estudos controlados e randomizados foi realizada para avaliar os benefícios e os danos de baixa dose de AAS em pacientes com diabetes e sem doença cardiovascular (DCV) conhecida. Foram avaliados seis estudos com total de 10.117 participantes, nos quais o AAS, ao ser comparado com o placebo, não reduziu de forma estatisticamente significativa o risco de eventos cardiovasculares principais (cinco estudos: $n = 9.584$; risco relativo [RR]: 0,90; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,81 a 1,00), de mortalidade cardiovascular (quatro estudos: $n = 8.557$; RR: 0,94; IC de 95%: 0,72 a 1,23) ou de mortalidade por todas as causas (quatro estudos: $n = 8.557$; RR: 0,93; IC de 95%: 0,82 a 1,05) (A).¹ Desse modo, pacientes diabéticos sem doença aterosclerótica clínica (DACL) não devem receber terapia antiplaquetária para prevenção primária de eventos cardiovasculares.

Por sua vez, nos indivíduos diabéticos e sem doença aterosclerótica manifesta classificados na categoria de alto risco, com idade > 65 anos e baixo risco de sangramento, o AAS pode ser considerado individualmente para prevenção primária de doença cardiovascular.² Em uma metanálise de estudos clínicos randomizados, incluindo 14 ensaios clínicos (107.686 participantes), o AAS esteve associado a reduções dos principais eventos cardiovasculares (*hazard ratio* [HR]: 0,90; IC de 95%: 0,85 a 0,95), de infarto do miocárdio (HR: 0,86; IC de 95%: 0,75 a 0,93), de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico (HR: 0,86; IC de 95%: 0,75 a 0,98) e de mortalidade por todas as causas (HR: 0,94; IC de 95%: 0,89 a 0,99). No entanto, houve aumento de AVC hemorrágico (HR: 1,34; IC de 95%: 1,01 a 1,79) e sangramento maior (HR: 1,55; IC de 95%: 1,35 a 1,78) com AAS. O número [de pacientes] necessário para tratar (*number needed to treat*, NNT), a fim de prevenir um evento cardiovascular maior em seguimento médio de 6,8 anos, foi de 284, en-

quanto o número necessário para causar dano (*number needed to harm*, NNH), sangramento maior, foi de 299. Os resultados das análises de metarregressão sugerem que a terapia com AAS pode estar associada a uma diminuição do AVC entre mulheres diabéticas e a uma diminuição do infarto agudo do miocárdio (IAM) entre homens diabéticos, indicando, ainda, que as reduções de risco obtidas com baixas doses (75 mg/dia) foram tão significativas quanto às obtidas com doses mais elevadas (650 mg/dia). Assim, estudo concluiu que baixa dose de AAS era benéfica para a prevenção primária de DCV nos pacientes de alto risco e que a decisão sobre o tratamento com AAS deveria ser feita individualmente.

Por fim, quanto à indicação da terapia antiplaquetária nos pacientes de muito alto risco, incluindo aqueles com DACL e eventos cardiovasculares prévios (prevenção secundária), o benefício é estabelecido em diversos estudos. Em uma metanálise de 287 estudos, houve comparações de terapia antiplaquetária *versus* controle envolvendo 135 mil pacientes, dos quais 77 mil sofreram comparações com diferentes regimes antiplaquetários. O AAS (ou outro antiplaquetário) foi protetor na maioria dos pacientes com risco aumentado de eventos vasculares, incluindo aqueles com IAM ou AVC isquêmico, bem como outras doenças vasculares prévias (A).³

Naqueles pacientes que apresentam alergia ao AAS ou intolerância gástrica, o clopidogrel pode ser considerado uma alternativa. O estudo *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events* (CAPRIE), que envolveu 19.185 pacientes, comparou clopidogrel *versus* AAS em pacientes com risco de isquemia, tendo demonstrado uma redução significativa do número total de readmissões para eventos isquêmicos (1.502 *versus* 1.673; $p = 0,010$) em uma média de 1,6 ano de tratamento. Essa redução de novas hospitalizações foi consistente em todos os resultados individuais de angina, ataque isquêmico transitório, isquemia de membros e sangramento. Clopidogrel também resultou em diminuição do RR de 7,9% em desfecho combinado de morte vascular, AVC, infarto do miocárdio ou nova hospitalização para eventos isquêmicos ou sangramento (15,1 a 13,7% em 1 ano; $p = 0,011$) em comparação com o AAS. Dessa forma, pode ser usado como alternativa ao AAS em intolerantes (B).⁴

No cenário da síndrome coronariana aguda, a estratégia de antiagregação plaquetária deve ser intensificada. Recomenda-se por pelo menos 1 ano a dupla terapia com AAS e inibidores do difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) plaquetário em pacientes de alto risco após síndrome coronária aguda.

O estudo *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) envolveu 2.658 pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST submetidos a uma angioplastia transluminal coronária (ATC), os quais foram distribuídos aleatoriamente para tratamento duplo-cego com clopidogrel (n = 1.313) ou placebo (n = 1.345). A administração de clopidogrel em longo prazo após ATC esteve associada a menor taxa de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou qualquer revascularização (p = 0,03) e morte cardiovascular ou infarto do miocárdio (p = 0,047). No geral, incluindo eventos antes e depois da ATC, houve redução de 31% da mortalidade cardiovascular ou do infarto do miocárdio (p = 0,002) e, no acompanhamento, não houve diferença significativa para sangramentos entre os grupos (p = 0,64) (A).⁵

O estudo *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38* (TRITON-TIMI 38) estabeleceu o papel do prasugrel como opção na associação ao AAS. Comparou aleatoriamente prasugrel (agente antiplaquetário tienopiridínico) versus clopidogrel em 13.608 pacientes com síndromes coronarianas agudas de risco moderado a alto, agendados para serem submetidos a uma intervenção coronária percutânea. No grupo que recebeu prasugrel, houve reduções significativas das taxas de infarto do miocárdio (9,7% para o clopidogrel versus 7,4% para o prasugrel; p < 0,001), necessidade de revascularização urgente do vaso alvo (3,7% versus 2,5%; p < 0,001) e trombose de *stent* (2,4% versus 1,1%; p < 0,001). Sangramento maior foi observado em 2,4% dos pacientes que receberam prasugrel e em 1,8% daqueles que receberam clopidogrel (HR: 1,32; IC de 95%: 1,03 a 1,68; p = 0,03).⁶

O terceiro inibidor de ADP plaquetário é o ticagrelor. O estudo multicêntrico *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO) demonstrou, após 12 meses de uso, que o desfecho primário composto (mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC) ocorreu em 9,8% dos pacientes que receberam ticagrelor em comparação com 11,7% daqueles que receberam clopidogrel (p < 0,001). A taxa de morte por qualquer causa também foi reduzida com ticagrelor (4,5% versus 5,9% com clopidogrel; p < 0,001). Não houve diferença significativa nas taxas de hemorragia maior entre os grupos ticagrelor e clopidogrel (p = 0,43), mas o primeiro esteve associado a maior taxa de hemorragia intracraniana fatal.⁷

Naqueles pacientes que não apresentam alto risco de complicações hemorrágicas, a continuação da terapia antiplaquetária dupla pode ser razoável por mais de 12 meses pós-síndrome coronariana aguda. O estudo *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) avaliou um total de 9.961 pacientes randomizados em 452 centros de 11 países. Após 12 meses de tratamento com um tienopiridínico (clopidogrel ou prasugrel) e AAS por síndrome coronariana aguda, os pacientes sem complicação isquêmica ou hemorrágica foram aleatoriamente designados para continuar a receber tratamento com antiplaquetário ou placebo por mais 18 meses. Todos os pacientes continuaram recebendo AAS. A duração prolongada de terapia antiplaquetária dupla pós-ATC resultou em taxas de trombose de *stent* mais baixas e IAM recorrente, mas com maiores taxas de sangramento e de mortalidade por todas as

causas em comparação com a terapia de 12 meses.⁸ Assim, pode ser considerada em pacientes que não apresentam risco elevado de sangramento.

Considerações finais

A hiperatividade plaquetária característica dos diabéticos torna-os predispostos a eventos cardiovasculares; assim, é evidente o potencial benefício dos antiagregantes plaquetários nas prevenções primária e secundária. Por ser o diabetes uma doença heterogênea, entretanto, faz-se necessária a estratificação de risco individual para introdução da terapia antiplaquetária nos pacientes que apresentam maior benefício.

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Pacientes diabéticos sem DACL não devem receber terapia antiplaquetária para prevenção primária de eventos cardiovasculares.	A
Recomenda-se por pelo menos 1 ano a dupla terapia com AAS e inibidores do ADP plaquetário em pacientes de alto risco após síndrome coronária aguda.	A
Em pacientes de muito alto risco, há benefício da terapia com AAS.	B
A dose de AAS recomendada varia entre 75 mg e 325 mg/dia.	B

DACL: doença aterosclerótica clínica; AAS: ácido acetilsalicílico; ADP: difosfato de adenosina.

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

- De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
- Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS One*. 2014;9(10):e90286.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
- Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators. *Am Heart J*. 2000;140(1):67-73.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin

- followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527-33.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
 7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
 8. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-66.

Avaliação, prevenção e tratamento da doença renal do diabetes *mellitus*

Introdução

A classificação atual da doença renal crônica (DRC), independentemente da etiologia, é baseada na taxa de filtração glomerular (TFG) e na excreção urinária de albumina (EUA),¹ pois a relação desses dois parâmetros com desfechos adversos renais e mortalidade é extensamente reconhecida. Dessa maneira, tem havido uma ampliação do espectro de apresentações clínicas da doença renal do diabetes (DRD), sendo cada vez mais reconhecido o fenótipo da doença renal não albuminúrica, caracterizada por redução isolada da TFG. O termo “nefropatia diabética” deve ser atualmente, portanto, reservado somente para pacientes com proteinúria detectável persistente, em geral associada a uma elevação da pressão arterial (PA). A DRD, na forma de elevação da EUA, pode acometer de 30 a 50% dos pacientes com diabetes.² Em aproximadamente 1/5 dos casos, observa-se redução isolada da TFG.^{3,4} Em estudos realizados no Sul do Brasil, verificou-se que 37% dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e 34% dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) apresentam aumento da EUA.^{5,6}

Embora a taxa de complicações crônicas relacionadas com o diabetes *mellitus* (DM) venha diminuindo nas últimas duas décadas, tendo ocorrido redução aproximada de 30% na DRD em suas fases mais avançadas, ainda é muito elevado o número de pacientes afetados, pois a incidência de DM continua a aumentar.⁷ Por esse motivo, a DRD permanece sendo a principal causa de DRC em pacientes que ingressam em programas de diálise,⁸ inclusive no Brasil.^{9,10}

A DRD está associada a aumento da mortalidade,¹¹⁻¹⁵ principalmente por doença cardiovascular.^{11,14} O aumento da EUA é importante fator de risco para eventos coronarianos^{16,17} e para desenvolvimento e progressão da DRD.^{14,15} Esse risco foi originalmente demonstrado na década de 1980.¹⁸⁻²⁰

Com base nos valores crescentes de EUA, a DRD tem sido historicamente classificada em três fases: normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria.²¹ A progressão desses estágios, entretanto, não é inexorável, podendo ocorrer regressão da microalbuminúria em cerca de 30% dos pacientes,¹⁴ em geral associada a intervenções terapêuticas.²² 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 DM1.¹⁸⁻²⁰ É mais provável que exista um contínuo risco de 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.²³ Na DRD,

além da possibilidade de TFG reduzida com EUA normal,^{4,24-26} foi recentemente demonstrado que, em até 60% dos pacientes com DM1, pode haver perda precoce e acentuada da TFG (> 3,5 mL/min/ano) antes do aparecimento de microalbuminúria. São esses os pacientes que progredirão para a fase final da DRD.²⁷

Apesar dos questionamentos acerca da importância do valor de aumento da EUA como marcador da DRD, em recente revisão de ensaios clínicos randomizados (ECRs), de metanálises e de grandes estudos observacionais, o papel da microalbuminúria como fator de risco para eventos cardiovasculares e progressão de DRD foi reforçado.²⁸ Nesse contexto, é importante salientar que tanto a EUA como a TFG são preditoras independentes de doença cardiovascular e de mortalidade em pacientes com DM2.^{29,30}

A Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) recomenda, para avaliação da DRD, a estimativa da TFG e a medida da EUA.¹² 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 tipos: normal, aumentada e muito aumentada.

Diagnóstico da doença renal do diabetes

O rastreamento da DRD deve ser iniciado logo ao diagnóstico de DM nos pacientes com DM2 e após 5 anos do início nos casos de 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.¹²

O rastreamento deve ser iniciado, preferencialmente, pela medida de albumina em amostra isolada de urina (primeira da manhã ou casual)^{12,21,31} devido à acurácia diagnóstica e à facilidade desse tipo de coleta.^{12,31-35} Pode-se medir o índice albumina-creatinina ou apenas a concentração de albumina.^{12,15,31,33,34} A vantagem da concentração de albumina é o menor custo, sem perda de acurácia diagnóstica quando comparada com o índice.³³ Além disso, foi demonstrado, em 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.¹⁵ Recente metanálise (14 estudos, com

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.³⁶ Apenas em pacientes com EUA marcadamente elevada (macroalbuminúria; EUA > 300 mg/g) e diminuição da TFG, o índice albumina-creatinina parece ser mais acurado que a medida isolada de concentração urinária de albumina.³⁷

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.^{12,31,35} 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.³⁸ 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 realiza-

ção de urocultura concomitante à EUA,³⁹ achado confirmado em recente metanálise que incluiu 305 estudos observacionais conduzidos em 1.552 pacientes com DM.⁴⁰

A albuminúria deve ser medida por um método acurado e padronizado.⁴¹ A Tabela 1 descreve os pontos de corte 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 “albuminúria elevada” para valores acima do normal (englobando as categorias de micro e macroalbuminúria anteriormente denominadas). Já a KDIGO, que representa as diretrizes de nefrologia, sugere o uso de três faixas: albuminúria normal (< 30 mg/g = mg de albumina/g de creatinina), albuminúria elevada (30 a 300 mg/g) e albuminúria muito elevada (> 300 mg/g), as quais fariam a correspondência com as faixas de micro e macroalbuminúria, respectivamente, mas reforçando o abandono do uso desses termos.

Tabela 1. Valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico de DRD.

Amostra casual de urina	Valores
Concentração de albumina ¹⁵	≥ 14 mg/L
Índice albumina-creatinina ¹²	≥ 30 mg/g
Amostra de urina de 24 horas ²¹	≥ 30 mg/24 h

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 ≥ 430 mg/L ou em urina de 24 horas > 500 mg – correspondem a valores muito elevados de EUA (macroalbuminúria).²¹ 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.²¹

A estimativa da TFG com equações deve ser realizada rotineiramente com a medida da albuminúria.¹² A concentração sérica de creatinina não pode ser usada como índice isolado de avaliação de função renal, já que sofre influência de vários fatores extrarrenais, como variação da massa muscular e de alguns medicamentos.⁴² A equação de Cockcroft-Gault, $[(140 - \text{idade}) \times \text{peso}/(72 \times \text{creatinina}) \times 0,85 \text{ (se mulher)}]$, apesar de amplamente utilizada para estimar a TFG, é pouco acurada.^{43,44} 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 Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia (National Institute of Standards and Technology, NIST). 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),⁴⁵ e essa fórmula foi posteriormente adaptada para uso com valores de creatinina sérica calibrados. A equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) foi desenvolvida posteriormente,⁴⁶ no ano de 2009, e tem melhor acurácia do que as anteriores, especialmente na faixa de normalidade.

Sua acurácia, entretanto, parece ser menor em pacientes com DM em comparação com o uso em indivíduos sem DM, com tendência a subestimar a TFG dentro da faixa da normalidade.^{47,48} Calculadoras facilmente utilizáveis e que empregam essas equações para determinar a TFG estão disponíveis *on-line* (www.kidney.org [acesso em 29 ago 2017]). Os laboratórios deverão calcular a TFG estimada com a equação CKD-EPI ou MDRD e reportá-la no laudo sempre que for solicitada dosagem de creatinina sérica.⁴⁹ No entanto, um levantamento regional no Sul do Brasil demonstrou que essa orientação é seguida por apenas 10% dos laboratórios comerciais.⁵⁰

A Tabela 2 descreve os estágios da DRD com base nos níveis de TFG e EUA. Essas informações possibilitam diferentes combinações, considerando-se a TFG e o valor da albuminúria, o que pode ter implicações clínicas relevantes no manejo dos pacientes. Por fim, é preciso lembrar que, frequentemente, pacientes com DM apresentam 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.⁵¹ 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 baseada em equações da creatinina.⁴⁹ Calculadoras *on-line* já disponibilizam o cálculo da TFG a partir da cistatina C (www.kidney.org [acesso em 29 ago 2017]). Ainda mais recentemente, tem sido sugerido o uso de equações combinadas que incluam a cistatina e a creatinina séricas para avaliar a TFG.⁵²

Tabela 2. DRD e estágios de classificação da DRC de acordo com a TFG e a EUA.

Estágios	Descrição	TFG (mL/min/1,73 m ²)
1	TFG normal ou elevada*	≥ 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

TFG: taxa de filtração glomerular.

* Excreção urinária de albumina (EUA) elevada (adaptada de Levey *et al.*; 2011).⁵³

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 à albuminúria até o momento.⁵⁴ 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: lipocalina associada à gelatinase neutrofilica (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL), N-acetilglucosamina (*N-acetyl glucosaminidase*, NAG), molécula 1 de lesão renal (*kidney injury molecule 1*, KIM-1), α 1- e β 2-microglobulinas, proteína ligante de ácido graxo (*fatty acid binding protein*, L-FABP) e proteína ligante de retinol 4 (*retinol binding protein 4*, RBP4). Estudos mais robustos são ainda necessários para definir o verdadeiro papel desses biomarcadores na detecção precoce da DRD.⁵¹

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 a uma avaliação adicional nas seguintes situações: início da proteinúria em pacientes nos quais o DM tem duração inferior a 5 anos, em especial no DM1;⁵⁵ início abrupto da proteinúria e rapidamente progressivo, não compatível com o curso clínico da DRD;²¹ alterações no sedimento urinário, como cilindros hemáticos, leucocitários e acantócitos;⁵⁶ manifestações clínicas de outra doença sistêmica e ausência de retinopatia e de

neuropatia em pacientes com DM1,³⁴ visto que neles a retinopatia diabética precede o surgimento de DRD.⁵⁶ Em pacientes com DM2, a ausência de retinopatia e de neuropatia não exclui DRD, pois apenas 57% dos pacientes com DM2 proteinúricos, com diagnóstico de nefropatia diabética confirmado por biópsia, apresentam retinopatia diabética.⁵⁶ Recente metanálise, entretanto, que incluiu mais de 2.000 pacientes com DM2, todos com comprovação de DRD por biópsia e a maioria com indicação de biópsia 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.⁵⁷ A diminuição rápida e acentuada da TFG (> 30%) após o início de terapia com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina (BRAs) sugere estenose da artéria renal,³⁴ devendo essa 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 seu aumento progressivo e desacelerar o declínio da TFG, além de prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares. A medida da EUA vem sendo usada como desfecho substituto de desfechos mais duros, como insuficiência renal e/ou morte, embora existam controvérsias sobre essa utilização da EUA.^{58,59} As principais estratégias de tratamento da DRD, não incluindo tratamento de substituição renal (diálise e transplante), estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Estratégias do tratamento em pacientes com DRD.^{12,13,21,60}

Intervenção	Descrição
Fármacos que atuam no SRAA	IECAs BRAs Antagonistas dos receptores da aldosterona Inibidores diretos da renina
Restrição proteica	Restrição moderada de proteínas: 0,8 g/kg por peso/dia em casos de progressão da DRD e redução da TFG

Intervenção	Descrição
Controle pressórico	Uso de diuréticos tiazídicos (furosemida, se TFG < 30 mL/min), antagonistas do cálcio e/ou -bloqueadores e/ou vasodilatadores Alvo: PA ≤ 140/80 mmHg ou ≤ 130/80 mmHg (situações especiais: jovens, risco elevado de AVC etc.)
Controle glicêmico	Alvo: HbA1c < 7% Individualizar de acordo com a presença de comorbidades
Controle de lipídios	Paciente não dialítico – ≥ 50 anos de idade: uso de estatina – < 50 anos de idade e presença de doença cardiovascular 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 (como infarto do miocárdio etc.)

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; IECAs: inibidores da enzima conversora da angiotensina;

BRAs: bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II; DRD: doença renal do diabetes; TFG: taxa de filtração glomerular; PA: pressão arterial; AVC: acidente vascular cerebral; HbA1c: hemoglobina glicada.

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 (macroalbuminúricos) não está completamente esclarecido.⁶¹⁻⁶⁴

Em pacientes com DM2 recém-diagnosticado, o trabalho *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) não observou benefício em desfechos renais quando o tratamento intensivo da hiperglicemia foi comparado ao tratamento convencional (hemoglobina glicada [HbA1c]: 7,0% versus 7,9%).⁶⁵ Quando, entretanto, os desfechos microvasculares foram analisados em conjunto, houve redução de risco em 25% com o tratamento intensificado. Outros ECRs (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* [ACCORD], *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* [ADVANCE] e *Veterans Affairs Diabetes Trial* [VADT]) não demonstraram haver 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 ACCORD,⁶⁶ a incidência de macroalbuminúria foi reduzida em 29% no grupo sob tratamento intensivo em relação ao tratamento convencional (HbA1c: 7,2% versus 7,6%), embora não tenha havido proteção no tocante à queda da TFG ou à incidência de doença renal terminal. O mesmo foi observado no estudo ADVANCE,⁶⁷ no qual o grupo tratado intensivamente (HbA1c: 6,5% versus 7,3%) teve redução da incidência de macroalbuminúria (2,9% versus 4,1% no grupo de controle), também sem efeito na TFG. Já no acompanhamento médio de 5,9 anos pós-estudo, os pacientes submetidos ao tratamento intensivo apresentaram redução de 46% do risco de progressão para doença renal terminal.⁶⁸ No entanto, o número de eventos absolutos foi pequeno, não tendo sido observado efeito do tratamento intensivo nas complicações microvasculares maiores, como um grupo, nem efeito na mortalidade geral ou relacionada com a doença renal. No VADT,⁶⁹ a terapêutica intensificada (HbA1c: 6,9% versus 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, ainda, 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,^{61,62-64} deve-se levar em conta que os pacientes incluídos apresentavam duração média conhecida do DM de 8 a 11 anos, evidências de doença cardiovascular e/ou associação com fatores de risco cardiovasculares, indicando, portanto, estágios já avançados da evolução do DM. Ainda nesse contexto, vale lembrar que, em metanálise de ECRs, foi demonstrado que o controle glicêmico estrito em pacientes com DM2 não reduz a mortalidade geral ou as complicações microvasculares, inclusive a DRD, mas o controle glicêmico intensificado aumenta em 30% o risco de hipoglicemia grave.⁷⁰

Um único ECR conduzido em 160 pacientes com DM2 microalbuminúricos, com seguimento de 7,8 anos, revelou efeito benéfico do controle glicêmico intensificado (HbA1c: 7,9% versus 9%) sobre a perda de função renal avaliada pela TFG, além de redução da albuminúria. No estudo, porém, 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 IECAs, ácido acetilsalicílico e hipolipemiantes.⁶⁴

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.⁶² Esse trabalho, todavia, não tinha poder suficiente para demonstrar esse benefício, já que somente 73 pacientes eram inicialmente microalbuminúricos. Assim, não existia, até então, evidência em pacientes com DM1 de que o controle glicêmico intensificado tivesse vantagem na progressão da DRD. Por sua vez, um estudo observacional prospectivo acompanhou 349 pacientes com DM1 e proteinúria (DRD em estágios 1 a 3) por até 15 anos. O grupo que teve

melhora do 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 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] de 95%: 0,63 a 0,91; $p = 0,003$).⁷¹

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.⁷² Essa curva em U da mortalidade ligada à HbA1c também foi recentemente demonstrada em 9.000 pacientes com DM em hemodiálise para valores de HbA1c < 7,0 e > 7,9%.⁷³

Com relação aos fármacos orais utilizados no 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 de metformina. Em valores de TFG de 30 a 59 mL/min, é preciso alerta sobre outros fatores de risco para acidose láctica antes da prescrição ou da continuidade do uso de metformina.⁷⁴ Essa contraindicação, entretanto, tem sido bastante discutida devido à escassa evidência de que o uso de metformina realmente esteja relacionado com risco aumentado de acidose láctica em pacientes com doença renal.⁷⁵ Já as sulfonilureias e os seus metabólitos, com exceção da gliclazida e da glipizida, não devem ser utilizados, ou devem ser usados com muita cautela, em pacientes com perda significativa de função renal.⁷⁶ A acarbose, um inibidor da α -glicosidase intestinal, pode ser utilizada até valores de TFG > 30 mL/min (creatinina sérica até 2 mg/dL),⁷⁷ pois, em estágios mais avançados, existe a preocupação de que seus metabólitos acumulem-se, levando a dano hepático. As gliptazonas, sendo atualmente a pioglitazona o representante disponível dessa classe no mercado, podem ser alternativas no tratamento desses pacientes, pois apresentam baixo risco de hipoglicemia, não necessitam de ajuste da dose na doença renal e são seguras do ponto de vista cardiovascular,⁷⁸ mas, ainda assim, potenciais efeitos colaterais devem ser levados em conta, como anemia, retenção hídrica, ganho de peso, aumento do 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 da DRC.^{79,80} Exenatida, liraglutida e lixisenatida, fármacos anti-hiperglicêmicos de uso subcutâneo, representam os análogos do peptídeo semelhante a glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1). Esses medicamentos estão indicados para uso em pacientes com valores de TFG > 30 mL/min.⁸¹ Já os análogos do GLP-1 de longa duração (uso semanal), como a albiglutida, poderiam ser utilizados nos diferentes estágios da DRD.⁸² Um grupo de pesquisadores independentes sugeriu risco aumentado de pancreatite e tumor de pâncreas neuroendócrino maligno em pacientes com DM2 tratados com agonistas do GLP-1, análogos do GLP-1 e inibidores da DPP-4.⁸³ Recentemente, entretanto, as agências de saúde europeia (European Medicines Agency, EMA) e americana (Food and Drug Administration, FDA) avaliaram

os dados de pós-comercialização e concluíram que não existem evidências que confirmem a possível associação causal desses fármacos com pancreatite e neoplasia pancreática.⁸⁴

Outra classe de medicamentos anti-hiperglicêmicos de uso oral inclui os inibidores do cotransporte tubular renal de sódio/glicose (inibidores do SGLT2), como dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina. Eles inibem a reabsorção tubular proximal de glicose e sódio, por mecanismo independente de insulina, promovendo aumento de glicosúria com melhora do controle glicêmico, perda de peso e redução da PA. No entanto, ocorre 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.⁸⁵

Dois recentes estudos com essa classe de medicamentos apresentaram resultados positivos quanto à progressão da doença renal diabética. O estudo EMPA-REG RENAL, multicêntrico, multinacional, randomizado e controlado por placebo, utilizando empagliflozina em indivíduos com DM2, constatou 38% de redução da macroalbuminúria e 44% de redução do número de pacientes que dobraram a creatinina no tempo de seguimento, com menos de 55% dos pacientes necessitando de terapia renal substitutiva.⁸⁶ Já o trabalho *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS), que utilizou canagliflozina, também multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, incluindo indivíduos com DM2, demonstrou forte sugestão de benefícios em progressão da albuminúria, necessidade de terapia renal substitutiva ou morte de causa renal.⁸⁷ Assim, esses estudos com inibidores do SGLT2 mostram-se extremamente promissores em relação ao tratamento da doença renal diabética, pois, à semelhança da redução de eventos adversos cardiovasculares (*major adverse cardiac events*, MACE), indicam segurança e benefício renal.

Em fases mais avançadas da DRD, a produção de insulina endógena é reduzida e, em geral, os pacientes com DM2 precisam usar insulina para melhorar o controle glicêmico. Com a progressão da DRD, as necessidades de insulina podem variar. Estudo em pacientes com DM1 demonstrou que aqueles com TFG < 60 mL/min, quando comparados aos com TFG > 90 mL/min, tiveram redução da necessidade do análogo de insulina de longa duração (insulina basal) de, em média, 30 e 27% para as insulinas glargina e detemir, respectivamente.⁸⁸ Da mesma maneira, os pacientes com TFG < 60 mL/min necessitaram de uma dose de insulina ultrarrápida lispro 33% menor que aqueles com TFG > 90 mL/min. Diminuição similar da dose foi observada para a insulina regular humana, mas esse efeito não foi observado para a insulina asparte.

Não avaliado nesse estudo, o análogo de longa duração recentemente comercializado no Brasil, a insulina degludeca, não requer ajuste de dose conforme 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).⁸⁹ Me-

tanálise recente confirmou que uma redução de 10 mmHg na PA sistólica diminui o risco de desenvolvimento de albuminúria anormal, além do risco de mortalidade total, eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC) e piora da retinopatia do DM.⁹⁰ No entanto, essa redução não teve efeito sobre a progressão para insuficiência renal terminal.

Os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), por meio de seu efeito renoprotetor específico, independentemente da redução da PA, diminuem a EUA e a progressão para estágios mais avançados da DRD.⁹¹⁻⁹⁴ Em pacientes com DM2, dois grandes ECRs 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),⁹⁵ 1.513 pacientes foram randomizados para receber 50 ou 100 mg de losartana ou placebo. Os pacientes do grupo losartana apresentaram redução de 35% da EUA, de 25% do risco de duplicação da creatinina sérica e de 28% da incidência de insuficiência renal terminal. Apesar de a PA ter sido menor no grupo de intervenção no primeiro ano de seguimento (146/78 versus 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 mais pelo uso específico da losartana do que pela 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.⁹⁶ Esse ECR, com 1.715 pacientes, foi composto por três braços: placebo, anlodipino (10 mg) e irbesartana (300 mg). A PA foi menor nos grupos que receberam anlodipino (141/77 mmHg) e irbesartana (140/77 mmHg) em comparação ao grupo de controle (144/80 mmHg), sem diferença de PA entre os dois fármacos anti-hipertensivos. No entanto, somente no grupo irbesartana foi demonstrada redução de 33% do risco de duplicação da creatinina sérica. Em ambos os estudos, não se observou redução do risco de morte.

Em indivíduos 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.^{91,97} Nesses estudos, a redução da PA foi efetiva em diminuir a EUA e em amenizar a queda da TFG. O efeito benéfico da redução da PA sobre a EUA foi confirmado em um ECR que incluiu 129 pacientes com DM1 e macroalbuminúria, todos em uso de IECAs, no qual o grupo com tratamento intensificado da PA (alvo de PA média < 92 mmHg) apresentou menor EUA (535 versus 1.723 mg/24 h) em relação ao grupo com tratamento convencional (alvo de PA média de 100 a 107 mmHg).⁹¹ No entanto, a queda da TFG foi semelhante nos dois grupos. Recentemente, metanálise demonstrou que o bloqueio do SRAA,⁹⁸ com IECAs ou BRAs, reduziu a albuminúria em pacientes microalbuminúricos, mas não naqueles normoalbuminúricos com 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. ECRs demonstraram que IECAs e BRAs reduzem em torno de

três vezes a incidência de macroalbuminúria.^{94,99} O estudo *Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes-Heart Outcomes Prevention Evaluation* (MICRO-HOPE), envolvendo pacientes com DM2,⁹⁴ cerca de 55% deles com HAS, demonstrou benefício na prevenção de macroalbuminúria e eventos cardiovasculares. No estudo *Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetic and Microalbuminuria* (IRMA-2),⁹⁹ 590 pacientes com DM2, HAS e microalbuminúria foram randomizados para receber placebo ou irbesartana (150 e 300 mg). Os valores de PA mostraram-se menores nos grupos de irbesartana combinados (irbesartana 150 mg: 143/83 mmHg; 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, foi demonstrada, no grupo irbesartana 300 mg, redução de 44% do risco de progressão para macroalbuminúria, sem efeito na queda da TFG. Metanálise confirmou os efeitos benéficos de BRAs e IECAs em pacientes com DM2, em fases precoces da DRD.¹⁰⁰ Foi observado menor risco de duplicação da creatinina sérica e de desenvolvimento da macroalbuminúria. Outra metanálise revelou que o bloqueio do SRAA,⁹⁸ independentemente do medicamento utilizado, reduziu a albuminúria de pacientes com DM2 normo e microalbuminúricos, porém não modificou a mortalidade nem a TFG.

A ação benéfica dos fármacos bloqueadores do SRAA sobre a DRD independe da redução da PA. De fato, metanálise de 12 ECRs que incluíram 698 pacientes com DM1 microalbuminúricos, porém normotensos, demonstrou redução de 62% da incidência de macroalbuminúria em comparação com placebo.⁹³ Outra metanálise publicada posteriormente, cujo objetivo foi avaliar os efeitos de IECAs e BRAs sobre a DRD, e que incluiu 10.598 pacientes com DM1 e DM2, confirmou que esses medicamentos reduzem o risco de insuficiência renal terminal e de duplicação da creatinina sérica tanto em pacientes com microalbuminúria como naqueles com macroalbuminúria, embora esses agentes não tenham sido capazes de reduzir a mortalidade.^{58,98} O efeito de diferentes classes de anti-hipertensivos (IECAs, BRAs, bloqueadores de canal de cálcio, β -bloqueadores e a combinação de IECA + diurético tiazídico) foi avaliado em uma metanálise em rede (*network meta-analysis*),¹⁰¹ cuja técnica estatística permite que todas as classes sejam comparadas entre si, mesmo quando não existem ECRs com determinada comparação. Não foram encontradas diferenças de mortalidade total ou de evolução para doença renal terminal. Somente o IECA usado isoladamente foi associado a menor risco de duplicação da creatinina sérica (IC de 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.¹⁰² Nenhuma classe foi capaz de reduzir a mortalidade, mas a associação entre IECAs e BRAs ou, ainda, os BRAs 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 macroalbuminúria e insuficiência renal terminal. Quanto à comparação do efeito renoprotetor dos BRAs

com os IECAs, 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.¹⁰³ Atualmente, o uso de IECAs ou BRAs é recomendado para todos os pacientes com aumento da EUA (micro ou macroalbuminúricos), independentemente dos valores de PA.¹² É possível que os efeitos dos BRAs sejam diferentes entre si. Estudo observacional canadense incluindo quase 55.000 pacientes com DM demonstrou que telmisartana e valsartana foram associadas a menor risco de internação hospitalar por eventos cardiovasculares em comparação com outros fármacos dessa classe (candesartana, irbesartana e losartana).¹⁰⁴ ECR conduzido em 4.447 pacientes com DM2 e EUA normal demonstrou que a olmesartana utilizada por 3,2 anos,¹⁰⁵ apesar de retardar o aparecimento da microalbuminúria, foi associada a maior incidência de eventos cardiovasculares fatais, talvez relacionados com maior prevalência de doença coronariana no grupo de intervenção. De fato, o efeito cardiovascular dos BRAs não está completamente esclarecido.

Alguns aspectos devem ser observados com relação ao uso de bloqueadores do SRAA. O efeito antiproteinúrico dos BRAs ocorre precocemente, já 7 dias após o início do tratamento, persistindo estável posteriormente.¹⁰⁶ Esse efeito é independente de redução da PA e dependente de dose. Após o início de ação dos bloqueadores do SRAA, pode ocorrer elevação de até 30% da creatinina sérica em relação aos valores iniciais.¹⁰⁷ Nessa situação, os IECAs não devem ser suspensos, pois esse aumento é associado a uma preservação a longo prazo da função renal, inclusive nos pacientes com valores iniciais de creatinina sérica > 1,4 mg/dL.¹⁰⁷ Elevações de creatinina sérica superiores a 30%, por sua vez, devem levantar a suspeita de estenose da artéria renal. Ainda, a inibição do SRAA, especialmente com os IECAs, pode aumentar os níveis de potássio sérico, principalmente quando houver insuficiência renal.¹⁰⁸ Por essa razão, creatinina e potássio séricos devem ser avaliados 1 mês após o início do uso de IECAs ou BRAs.

Finalmente, o uso combinado de IECAs e BRAs (duplo bloqueio do SRAA) poderia ser mais efetivo do que o uso isolado dos medicamentos. O resultado do efeito dessa associação sobre a albuminúria, porém, é controverso. O estudo *The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET),⁵⁹ que incluiu 25.620 indivíduos, 6.982 deles com DM, todos com risco cardiovascular elevado, concluiu que o uso simultâneo de BRA e IECA (telmisartana e ramipril) associou-se a uma piora do 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, mas também não se observou benefício do duplo bloqueio. A piora da função renal ocorreu principalmente por necessidade aguda de diálise, refletindo, portanto, 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, é preciso lembrar que o uso combinado de BRAs e IECAs associou-se também a

uma maior frequência de efeitos colaterais, como hipotensão postural, síncope e diarreia.⁵⁹ Um estudo avaliou a combinação de losartana e lisinopril em comparação com losartana e placebo em pacientes com DM2 e EUA ≥ 300 mg/g de creatinina.¹⁰⁹ 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.¹⁰² A associação com insuficiência renal aguda (*odds ratio* [OR] = 2,69; IC de 95%: 0,98 a 7,38) e hiperpotassemia (OR = 2,69; IC de 95%: 0,97 a 7,47) não foi significativa, mas houve tendência para aumento de risco, uma vez que os ICs 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 IECAs em associação com BRAs no tratamento da DRC do diabetes.

Entre os fármacos que atuam no SRAA, existem ainda os antagonistas dos receptores da aldosterona (espironolactona) e os inibidores diretos da renina (alisquireno),¹¹⁰ cujo uso associado a BRAs¹¹¹ 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 efeito antiproteinúrico benéfico semelhante nos diversos estágios de doença renal, porém com mais hiperpotassemia quando a TFG é < 60 mL/min.^{8,112} Revisão sistemática com metanálise de ECRs, envolvendo 4.814 participantes, avaliou a segurança do uso associado de alisquireno com bloqueadores do SRAA.¹¹³ Demonstrou-se que o risco de hiperpotassemia foi maior após a associação com o alisquireno do que em monoterapia, seja com o próprio alisquireno, seja com IECA, seja com BRA. Recentemente, após 33 meses, foi necessário interromper um ECR que tinha por objetivo avaliar os efeitos cardiovasculares e renais resultantes da associação de alisquireno com BRA ou IECA em pacientes com DM2 e DRD e/ou doença cardiovascular. Embora a redução da 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.¹¹⁴ Em resumo, não existe, até o momento, nenhuma indicação para o uso combinado de fármacos inibidores do SRAA visando a maior renoproteção em pacientes com DM e DRD.

Os alvos da PA em pacientes com DM foram recentemente modificados. O Joint 8 (Eighth Joint National Committee) para tratamento da HAS em adultos, publicado em 2014, recomenda um alvo de PA para pacientes com DM ou com DRC de < 140/90 mmHg.¹¹⁵ O consenso sobre DRD da ADA, de 2014, endossou alvo mais alto,¹¹⁶ assim como a diretriz da ADA de 2015, mas esta última admite um alvo mais baixo ($\leq 130/80$) em pacientes jovens e quando ele puder ser alcançado sem a necessidade de grande número de fármacos.^{12,115,117,118} No entanto, a adoção desses alvos é discutível, tendo em vista os resultados do estudo *Hypertension Optimal Treatment* (HOT),¹¹⁷ 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 90 mmHg, e do estudo ACCORD,¹¹⁸ no qual valores de PA sistólica médios de 120 mmHg foram associados a menor risco de AVC do que valores > 130 mmHg.

Assim, recomenda-se um alvo de PA \leq 140/80 mmHg para a maioria dos pacientes, mas uma PA sistólica \leq 130 mmHg deve ser considerada em pacientes jovens ou com risco aumentado de AVC.

As recomendações gerais para pacientes diabéticos hipertensos são aplicáveis àqueles com DRD. Para atingir os alvos recomendados,¹¹⁹ são normalmente 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 de IECAs como escolha inicial, uma vez que ainda não se sabe, ao certo, se algumas classes de BRAs poderiam aumentar a mortalidade.^{105,106} Além disso, na escolha do medicamento, é preciso lembrar que a redução da albuminúria, empregada como desfecho substituto, nem sempre é acompanhada de redução da mortalidade ou perda de função renal avaliada pela TFG (desfechos duros).^{58,59,98,106} 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, pode-se considerar um IECA ou um BRA associado a diurético tiazídico em baixa dose (12,5 a 25 mg/dia). Para aqueles pacientes com TFG $<$ 30 mL/min (creatinina sérica de 2,5 a 3 mg/dL), é indicado o uso de diurético de alça (furosemida).¹¹⁹ Na presença de efeitos colaterais dos IECAs, como tosse, os BRAs são excelente alternativa, sendo os agentes preferidos para pacientes com DM2 e hipertrofia ventricular esquerda e/ou micro ou macroalbuminúria.^{94,95,99,120} Outros agentes anti-hipertensivos adicionais devem ser utilizados conforme a necessidade. Os β -bloqueadores são especialmente indicados para pacientes com cardiopatia isquêmica por reduzirem eventos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes com frequência cardíaca $>$ 84 bpm.¹⁰⁸ Não deve ser utilizada a combinação de β -bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio do tipo não di-hidropiridínicos (verapamil e diltiazem), 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.¹²¹ Os desfechos renais não foram avaliados no 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, pois elas não têm efeito sobre o declínio da TFG, sobre a melhora de fatores de risco cardiovasculares e sobre o controle glicêmico.^{12,122-124} Elas sugerem, entretanto, que restrição de proteínas da dieta (0,8 g/kg de peso ideal/dia) seja adotada por pacientes que apresentam progressão da DRD (EUA elevada e redução de TFG), mesmo com controle glicêmico e pressórico adequado e uso de medicamentos inibidores do SRAA.¹² Essas publicações não incluíram uma metanálise recentemente publicada, com 779 pacientes de 13 ECRs, que demonstrou haver benefício de uma

dieta pobre em proteínas em relação tanto à melhora da TFG quanto à redução da proteinúria em pacientes com DRD.¹²⁵ Importante citar que esses efeitos benéficos ocorreram especialmente nos pacientes que aderiram à dieta. Além da dificuldade de adesão à dieta,¹²⁶ 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.¹²⁷ De fato, em estudo no qual o uso de inibidores do SRAA ocorreu em menor proporção e o controle da PA foi menos estrito,¹²⁸ os efeitos benéficos da intervenção dietética sobre a função renal foram significativos.

Além da redução de proteínas da dieta, é possível que o tipo e a origem da proteína sejam importantes no tratamento da DRD. Em estudos de curta duração que compararam o efeito do consumo de proteína de origem vegetal ou animal sobre a função renal, nenhuma diferença foi observada entre as dietas avaliadas.^{129,130} Por sua vez, ECR com 4 anos de duração, que envolveu 41 pacientes com DM2, demonstrou que 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 dieta de controle (conteúdo proteico: 70% animal e 30% vegetal).¹³¹ A intervenção dietética 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 micro e macroalbuminúricos.^{132,133} De fato, os ácidos graxos poli-insaturados, incluindo os de origem vegetal, parecem ter efeito protetor sobre a albuminúria, conforme sugerido em estudo transversal realizado em pacientes com DM2.¹³⁴ 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 com DM2 microalbuminúricos.¹³⁵ Ainda, no tocante aos lipídios da dieta, existe a sugestão de que o uso de óleo de cozinha, rico em diacilglicerol, quando comparado ao óleo rico em triacilglicerol, poderia, em pacientes com DM2, reduzir a progressão da DRD, avaliada pelo aumento da creatinina sérica em curto prazo.¹³⁶ É também possível que os ácidos graxos ω -3 da dieta estejam relacionados com a EUA. A história dietética de 1.436 participantes do estudo DCCT foi revista, tendo sido observado que a maior ingestão de ácido eicosapentaenoico (*eicosapentaenoic acid*, EPA) e de ácido docosaexaenoico (*docosahexaenoic acid*, DHA) foi inversamente associada a valores de EUA.¹³⁷ De fato, revisão extensa sugere que os ácidos graxos de cadeia longa, especialmente do tipo ω -3 (encontrado no óleo de peixe), são capazes de reduzir a albuminúria.¹³⁸

Ao serem feitas recomendações dietoterápicas para pacientes com DRD, deve-se levar em consideração que, em sua maioria, eles apresentam HAS; assim, reduzir a ingestão de sal deve ser objetivo nutricional dos pacientes com DRD.¹²⁴ A redução da 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.¹² A diminuição de sal na dieta é especialmente importante, pois potencializa os efeitos anti-hipertensivos dos fármacos.¹³⁹ Além disso, já foi demonstrado, em pacientes com DRD, maior benefício de efeitos renais e cardiovasculares dos BRAs quando associados a

maior redução na ingestão de sal.¹⁴⁰ A restrição de sal deve estar incluída em um padrão de dieta do tipo *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), isto é, com elevado consumo de frutas, vegetais e produtos lácteos magros.¹² Em pacientes com DM2, esse padrão de dieta foi vinculado a menores valores de PA.¹⁴¹ Tal efeito benéfico foi recentemente comprovado em ECR no qual a dieta DASH associada a caminhadas reduziu a PA sistólica de 24 horas em 12 mmHg.¹⁴² Essa dieta, entretanto, não é recomendada para pacientes em diálise.¹⁴³

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.¹⁴⁴ Nesse ECR, 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) foi comparada com uma dieta hipoproteica (0,8 g/kg/dia). A dieta de teste foi mais efetiva em reduzir a progressão da perda de função renal (duplicação de creatinina sérica e insuficiência renal terminal) e a mortalidade em geral.¹⁴⁴

Suplementos nutricionais poderiam, também, ser úteis no tratamento da DRD. A suplementação da dieta com ácidos graxos poli-insaturados tem resultados controversos sobre a EUA: ação neutra (ácidos graxos ômega-3: óleo de peixe),¹⁴⁵ efeito de redução (ácido etileicosapentanoico) ou efeito de aumento (ácido linoleico).^{146,147} Já a suplementação com vitaminas C e diminuiu a EUA em pacientes com DM2 microalbuminúricos em um ECR de curta duração.¹⁴⁸ A adição de zinco e magnésio às vitaminas C e parece ter efeito sinérgico sobre a redução da EUA em pacientes com DM2 normo e microalbuminúricos.¹⁴⁹ Também a suplementação com tiamina (vitamina B1) em doses elevadas foi capaz de reduzir a EUA.¹⁵⁰ No entanto, o uso de doses elevadas de vitaminas B6 e B12, associadas a 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.¹⁵¹

Em conclusão, dietas à base de carne de galinha ou à base de soja e, ainda, dietas com intervenções alimentares múltiplas podem representar uma alternativa no manejo da DRD, porém são ainda necessários estudos com maior número de pacientes e em mais longo prazo. Quanto à utilização de suplementos, em razão do número limitado de pacientes estudados, da segurança a longo prazo e, em geral, do curto tempo de duração dos estudos, não existem evidências suficientes que justifiquem a recomendação do seu uso no tratamento da nefropatia diabética. 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 m²). Além disso, a restrição de sal com a adoção de uma dieta do 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 revisão sistemática com metanálise realizada pela National Kidney Foundation (NKF).¹⁵² As estatinas não diminuíram a mortalidade geral ou cardiovascular nessa população, e esse resultado não dependeu da dose utilizada.¹⁵³ Já quando avaliado o risco de eventos cardiovasculares combinados nos pacientes com DM e DRC, as estatinas mostraram-se benéficas, com redução desse desfecho.³⁴ No que diz respeito aos desfechos renais, tais medicamentos não apresentaram efeito sobre a albuminúria, embora, em subanálises de dois importantes ECRs, o uso de estatinas tenha sido associado a menor queda de TFG.^{153,154} A NKF recomenda, portanto, o uso de estatinas com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares,³⁴ e não mortalidade, em pacientes diabéticos pré-dialíticos. Essa recomendação foi reforçada em publicação recente.¹⁵⁵

Naqueles pacientes em hemodiálise, a atorvastatina não reduziu mortalidade cardiovascular, infarto e AVC (desfecho composto) em um período de 4 anos.¹⁵⁶ Também a rosuvastatina não reduziu desfechos cardiovasculares e/ou mortalidade, como demonstrado em um ECR com 2.776 pacientes em hemodiálise.¹⁵⁷ No entanto, em análise *post hoc* dos 731 pacientes com DM2, observou-se redução do risco de eventos cardíacos fatais e não fatais com o uso de rosuvastatina.¹⁵⁸ Mais recentemente, no *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP), a combinação de estatina com ezetimiba também não reduziu o risco de desfechos primários nos pacientes em diálise.¹⁵⁹ Esses dados indicam que, apesar da redução significativa observada nos valores do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), o uso de estatina deve ser anterior à perda importante da função renal,¹⁶⁰ e não se recomenda iniciar o medicamento nos pacientes em diálise com o objetivo de prevenção primária de eventos cardiovasculares. Não existem dados, entretanto, que recomendem a suspensão de estatinas quando já estiverem em uso antes do início da diálise,¹⁵² sendo sugerida, nessa situação, a manutenção da estatina.¹⁶¹

O benefício dos fibratos sobre a prevenção secundária de eventos cardiovasculares combinados foi demonstrado somente em um estudo no qual os valores de triglicérides não fizeram parte dos critérios de inclusão.¹⁶² Já em relação a desfechos renais na DRD, os fibratos parecem não ter efeito sobre a progressão da EUA,^{163,164} embora ocorra, nesses pacientes, maior regressão de EUA elevada para normoalbuminúria.^{152,164} Assim, os fibratos somente devem ser usados no caso de triglicérides muito elevados (> 1.000 mg/dL), para reduzir o risco de pancreatite aguda. Nos pacientes com DRC em estágios 4 e 5, está indicado apenas o uso de clofibrato e de genfibrozila, ambos com doses ajustadas de acordo com a TFG.³⁴

Recentemente, foi publicada a diretriz da KDIGO sobre o manejo dos lipídios em pacientes com DRC em geral.¹⁶⁵ Nessa diretriz, recomenda-se que os valores de LDL-c sejam utilizados apenas para cálculo do risco cardiovascular, porém não mais para decisão sobre o uso de hipolipemiantes. Essa recomendação baseia-se no fato de que a redução do risco cardiovascular resultante do uso de estatinas é constante nos diferentes níveis de LDL-c, sugerindo que esse benefício seja mais proporcional ao risco cardiovascular basal do que aos níveis de LDL-c. A diretriz recomenda o uso de estatina nos pacientes com \geq 50 anos de idade e DRC, mas não em diáli-

se ou com transplante renal prévio. Para os pacientes com < 50 anos e DRC, recomenda-se o uso de estatina se um dos seguintes fatores estiver presente: doença coronariana estabelecida, DM, doença cerebrovascular prévia ou risco de evento coronariano em 10 anos > 10%.

Em 2014, foi publicada a diretriz da Faculdade Americana de Cardiologia (American College of Cardiology, ACC) e da Associação Americana do Coração (American Heart Association, AHA) sobre tratamento da dislipidemia.⁶⁰ Na mesma linha de pensamento, a diretriz contraindicou o uso do LDL-c como alvo de tratamento, baseando-se no fato de que, nos ECRs existentes, a intervenção foi baseada no uso ou não de estatina e não nos alvos de LDL-c. Essas recomendações, contudo, geraram muitos debates e controvérsia, em especial pela indicação do uso de estatinas em qualquer paciente com risco cardiovascular calculado igual ou superior a 7,5% em 10 anos (calculado por meio de uma nova calculadora).^{166,167} Sobretudo, o uso dessa calculadora em pacientes com DM é questionável, já que o DM por si só confere risco cardiovascular aumentado. Apoiando-se, portanto, em ensaios clínicos voltados para 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 cardiovasculares (LDL-c \geq 100 mg/dL, hipertensão, tabagismo e sobrepeso ou obesidade) ou no diagnóstico já estabelecido de doença cardiovascular. Nesses 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 cardiovasculares não terão indicação do uso de estatina. Essas recomendações são para todos os pacientes com DM, independentemente de haver ou não DRC.¹²

Sugere-se, ainda, que as doses dos hipolipemiantes utilizados em pacientes com DM e DRC com TFG < 60 mL/min/1,73 m² sejam baseadas nas doses consideradas em ensaios clínicos que mostraram benefício nessa população. Essas doses são as seguintes:

- Em pacientes que não estejam em diálise: sinvastatina/ezetimiba na dose de 20/10 mg/dia;
- Em pacientes que estejam em diálise: atorvastatina na dose de 20 mg/dia, rosuvastatina na dose de 10 mg/dia e sinvastatina/ezetimiba na dose de 20/10 mg/dia.¹⁵⁵

É preciso lembrar, ainda, que o ajuste da dose de estatina em pacientes com DRD deve ser feito de acordo com a TFG.³⁴

Anemia

A anemia pode estar presente nos pacientes com DRD mesmo antes de ocorrer perda significativa de função renal (TFG > 60 mL/min),¹⁶⁸ estando associada a um curso evolutivo mais desfavorável da doença renal.¹⁶⁹ O mecanismo principal, tal qual em doença renal de outra natureza, é a deficiência na produção renal de eritropoetina (EPO), bem como, em fases mais iniciais da DRD, o déficit de ferro. Estudos indicam que até 50% dos pacientes com DRC em estágios 2 a 5 apresentam deficiência de ferro,¹⁷⁰ a qual pode ser absoluta (depleção das reservas de ferro caracterizada por ferritina < 100 ng/mL e/ou saturação de transferrina < 20%) ou funcional (reservas de ferro adequadas, com ferritina > 100 ng/mL e saturação

baixa). A deficiência funcional é multifatorial e parece estar associada a um quadro de inflamação crônica com produção de citocinas pró-inflamatórias que diminuem a resposta tissular à EPO, com consequente diminuição do transporte dos estoques de ferro para os eritroblastos.¹⁷¹

Especificamente na DRD, vários fatores têm sido identificados na patogênese da anemia, desde as 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 EPO;¹⁷² (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 a produção de citocinas pró-inflamatórias que interferem na produção e na utilização de EPO e no metabolismo do ferro; (d) neuropatia autonômica – por mecanismos ainda não bem definidos, parece estar fortemente associada a anemia no paciente diabético; (e) SRAA – a angiotensina II favorece a produção renal de EPO e estimula os precursores dos eritroblastos na medula óssea.¹⁷²⁻¹⁷⁵ 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 – IECAs e BRAs – podem piorar a anemia desses pacientes.^{171,176}

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 de eritrócitos (hemácias) e contagem completa de células, incluindo diferencial de leucócitos, plaquetas, contagem de reticulócitos, dosagem de ferritina e saturação de transferrina, bem como dosagem de vitamina B12 e folato.¹⁷⁷

Quanto ao tratamento, ECR que incluiu 4.038 pacientes com DM2,¹⁷⁸ doença renal pré-dialítica e Hb < 9 g/dL avaliou os efeitos de darbepoetina α versus placebo.¹⁶⁸ O risco de morte, evento cardiovascular e insuficiência renal terminal foi semelhante entre os grupos com medicação e placebo, porém com aumento do risco de AVC no grupo tratado (Hbs atingidas, respectivamente, de 12,5 g/dL e 10,6 g/dL). Em pacientes pré-dialíticos com Hb < 10 g/dL, o uso de EPO pode ser indicado para melhorar sintomas relacionados com a anemia (fadiga e falta de resistência) e para reduzir riscos de disfunção cardíaca associada à anemia, desde que sejam ponderados os riscos envolvidos com essa terapia (por exemplo, AVC e HAS). Embora não haja consenso sobre o nível de Hb a ser obtido com a administração de EPO em pacientes em pré-dialise, são sugeridos valores entre 10 e 11,5 g/dL, não sendo recomendados valores > 13 g/dL devido ao risco de eventos adversos.¹⁷⁸ Em geral, inicia-se com 20 a 50 UI/kg de EPO α ou β , por via subcutânea, três vezes por semana, por cerca de 3 meses, com reavaliações mensais. Visto que grande parcela dos pacientes com DRD apresenta deficiência de ferro, a suplementação de ferro oral ou intravenosa deve ser avaliada mesmo antes da administração de EPO. A dose oral sugerida é de 200 mg de ferro elementar ao dia (equivalente a sulfato ferroso, 325 mg, três vezes ao dia) por um período de 1 a 3 meses.^{177,179}

Vitamina D

A deficiência de vitamina D é uma condição frequentemente encontrada na população em geral, especialmente em pacientes com DRC.^{179,180} Tem sido relacionada com mortalidade cardiovascular e risco aumentado 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 no sistema mineral, diversas características têm sido atribuídas à vitamina D, como: imunomodulação, inibição do SRAA, proteção endotelial, atividade anti-inflamatória, entre outras.¹⁸¹ Como consequência, sua deficiência está associada a proteinúria, resistência à insulina, aterosclerose, suscetibilidade a infecções etc.¹⁸² No entanto, poucas evidências dos benefícios da correção da deficiência de vitamina D vêm sendo demonstradas por ECRs, ressaltando-se a necessidade de maior entendimento nessa área.

Estudos observacionais sugerem que possa haver benefício adicional da vitamina D como agente anti-inflamatório na DRD, com evidências de redução da mortalidade em pacientes com DRC.¹⁸³ Ensaio clínico demonstrou que a ativação do receptor da vitamina D com paricalcitol foi capaz de reduzir a albuminúria de modo adicional a IECAs e BRAs em pacientes com DM2 e albuminúria.¹⁸⁴ Recentemente, em pacientes chineses com DM2, foi demonstrado que a administração de 800 U de colecalciferol por 6 meses reduziu a EUA.¹⁸⁵ Além disso, parece existir correlação negativa entre valores de vitamina D (25-hidroxivitamina D, 25(OH)D) e EUA em pacientes masculinos. Ainda, foi verificado, em acompanhamento de cerca

de 32 meses, que os pacientes com DM2 e deficiência de vitamina D (valores inferiores a 15 ng/mL) apresentam risco quase três vezes maior de progressão da DRD em relação àqueles com suficiência de vitamina D.¹⁸⁶ Quanto à mortalidade, metanálise de estudos observacionais em DRC destacou redução de 14% do risco de mortalidade para cada 10 ng/mL de incremento na concentração de 25(OH)D.¹⁸⁷ Análise recente dos dados do estudo DCCT sugere que, em pacientes com DM1, os níveis basais mais reduzidos de vitamina D estão associados a maior incidência de microalbuminúria.¹⁸⁸ É possível, portanto, que a vitamina D tenha efeito benéfico sobre a EUA, mas esses achados precisam ser confirmados.

Em pacientes com DRD, o uso de vitamina D com o objetivo de evitar doença óssea relacionada com DRC tem como alvos os seguintes níveis de paratormônio (PTH) para cada fase da DRC, consoante ao sugerido pelo grupo National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI):¹⁸⁹ PTH de 35 a 70 pg/mL para TFG de 30 a 59 mL/min; PTH de 70 a 110 pg/mL para TFG de 15 a 29 mL/min; e PTH de 150 a 300 pg/mL para pacientes em diálise ou TFG < 15 mL/min. Em pacientes com valores de PTH acima desses alvos, tem sido sugerida a medida de vitamina D sérica. Por sua vez, a ADA recomenda que pacientes com TFG estimada abaixo de 60 mL/min realizem dosagem de vitamina D para avaliação de suficiência. Naqueles com deficiência de vitamina D em estágios 2 a 4 de DRC, recomenda-se reposição com 25(OH)D, conforme apresentado na Tabela 4. Em pacientes com níveis normais de vitamina D e PTH elevado, sugere-se a associação de calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D, 1,25(OH)₂D).

Tabela 4. Reposição de vitamina D nos estágios 2 a 4 da DRC.

Nível sérico de 25(OH)D (ng/mL)	Grau de deficiência	Dose de 25(OH)D (oral)	Duração (meses)	Controle do nível sérico de 25(OH)D
< 5	Grave	50.000 UI/semana por 12 semanas Em seguida, 50.000 UI/mês	6 meses	Após 6 meses
5 a 15	Moderado	50.000 UI/semana por 4 semanas Em seguida, 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

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D.

Intervenção multifatorial

Pacientes com microalbuminúria frequentemente apresentam outros fatores de risco cardiovasculares associados. Nesse sentido, uma intervenção múltipla sobre todos esses fatores faz-se necessária. ECR foi realizado em pacientes com DM2 a fim de avaliar efeitos de um tratamento intensificado multifatorial sobre mortalidade e complicações crônicas. Essa intervenção buscou alcançar valores de PA < 130/80 mmHg, níveis de colesterol total < 175 mg/dL, valores de triglicérides < 150 mg/dL e HbA1c < 6,5%, em associação com modificações de estilo de vida (dieta pobre em gordura, exercícios físicos leves a moderados, três a cinco vezes por semana, e suspensão de tabagismo) e uso de IECA ou BRA

e ácido acetilsalicílico. No grupo submetido a uma intervenção multifatorial, ocorreu redução de 66% do risco de macroalbuminúria e de 55% do risco de eventos cardiovasculares, quando comparado ao grupo com tratamento convencional. Também relacionada com redução de mortalidade geral e cardiovascular, houve menor incidência de doença renal terminal nos pacientes em tratamento intensificado.^{65,190}

O estudo ADVANCE demonstrou que o controle da PA¹⁹¹ (no caso, com perindopril e indapamida) e o controle glicêmico intensificado ofereceram efeitos renoprotetores aditivos e independentes, reforçando a importância do tratamento multifatorial. Mais recentemente, foi sugerido que essa ação benéfica do tratamento multifatorial, com alvos estritos, possa mesmo postergar a DRD.

Em coorte asiática de pacientes com DM2, em um período de 4,5 anos, comprovou-se que a obtenção do controle estrito de glicemia, PA e lipídios foi fator de proteção para o desenvolvimento de microalbuminúria.¹⁹² De fato, há pouco tempo, o desenvolvimento de desfechos renais foi avaliado em uma coorte de 543 pacientes dinamarqueses com DM2 e DRD, depois que a inibição do sistema renina-angiotensina e o tratamento multifatorial dos fatores de risco cardiovasculares tornaram-se o tratamento-padrão desses pacientes, após o ano de 2000 até 2010. Uma comparação com dados históricos (1983 a 2002) apontou significativa redução do declínio da TFG, do desenvolvimento de insuficiência renal e da mortalidade.¹⁹³ Tais dados corroboram a ideia de que o tratamento multifatorial é capaz de melhorar o prognóstico de pacientes com DRD.

Conclusões

A detecção precoce da DRD, caracterizada por aumento da EUA e/ou redução da TFG, deve ser realizada por meio da dosagem de albumina em amostra isolada de urina, devendo o diagnóstico ser confirmado em uma segunda medida da estimativa da TFG, por equações baseadas na creatinina sérica. A adoção de intervenções múltiplas, tendo como prioridade o tratamento da HAS e o uso de agentes com efeito renoprotetor específico (IECAs e BRAs), pode reduzir a progressão da doença renal. As principais intervenções recomendadas no tratamento da DRD e o grau de evidência das recomendações estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Recomendações para o tratamento da DRD.

Tratamento da DRD	Grau de recomendação
IECAs ou BRAs	A
Controle pressórico	A
Controle glicêmico	B
Restrição proteica	B
Dieta à base de carne de galinha	B
Estatinas	B

DRD: doença renal do diabetes; IECAs: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRAs: bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II.

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

- Park CW. Diabetic kidney disease: from epidemiology to clinical perspectives. *Diabetes Metab J*. 2014;38(4):252-60.
- Teng J, Dwyer KM, Hill P, See E, Ekinci EI, Jerums G et al. Spectrum of renal disease in diabetes. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(9):528-36.
- de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. 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, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. 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, Costa LA, Canani LH, Santos KG 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, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K 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, Burrows NR, Ali MK, Rolka D 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, Ansell D. 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):S17-9.
- Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. 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):S4-88.
- 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, Dawnay AB, Kerry S, McGuire A, Yagoob M et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess*. 2005;9(30):iii-vi, xiii-163.
- Viana LV, Gross JL, Camargo JL, Zelmanovitz T, da Costa Rocha EP, Azevedo MJ. Prediction of cardiovascular events, dia-

- betic 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, Barzi F, Cass A, Patel A 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, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen VP 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, Christiansen JS, Andersen AR. 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, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. 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, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-76.
 22. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(23):2285-93.
 23. Murussi M, Campagnolo N, Beck MO, Gross JL, Silveiro SP. 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 S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):195-200.
 25. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. 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, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. 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, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH 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, Zoungas S, Pillai A, Jardine M 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, Ehnholm C, Flack J, Whiting M 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, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ 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, de Azevedo MJ. 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, Gross JL, de Azevedo MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2402-7.
 34. National Kidney Foundation. 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, Huang JW, Hung KY, Wu KD 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;174(7):1108-15.
 37. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S 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, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H 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, Almeida FK, Canani LH, Gross JL 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, Teló G, Gross JL. 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, Gross JL, de Azevedo MJ. Agreement of different immunoassays for urinary albumina measurement. *Clin Chem*. 2008;54(5):925-7.
 42. Weinert LS, Camargo EG, Soares AA, Silveiro SP. 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, Pécis M, Friedman R. 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, Greene T, Lash JP, Nelson RG 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, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.

47. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC 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, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. 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. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):S5-14.
50. Soares AA, Cheuiche AV, da Silva AS, Rostirolla MJ, Jung LP, Horta BL 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. 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):S39-62.
52. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M 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.
53. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
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. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S 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, Skøtt P, Jørgensen HE, Løkkegaard H, Jørgensen F 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, Yu XQ, Huang FX. 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, Dyal L, Schumacher H, Pogue J 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, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH 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. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O et al. 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.
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, Pedersen O. 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, Basile J, Calles J, Cohen RM 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. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L 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, Billot L, Li Q, Hiraoka Y 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, Reda D, Emanuele N, Reaven PD 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, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen 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, Galecki A, Stanton RC, Krolewski AS. Improved glycemic control and risk of ESRD in patients with type 1 diabetes and proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(12):2916-25.
72. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B 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, Nelson RG, Morgenstern H, Gillespie BW et al. Hemoglobin A(1c) 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, Riveline JP, Varroud-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, Marbury T, Swan SK, Smith W 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, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ 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, Mace K, Reddy S, Mitchell M 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, Yang F, Reinhardt RR. 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, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T 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, List JF. 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. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
87. Neal B, Perkovic V, Marhaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
88. Kulozik F, Hasslacher C. Insulin requirements in patients with diabetes and declining kidney function: differences between insulin analogues and human insulin? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4(4):113-21.
89. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med.* 2003;254(1):45-66.
90. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(6):603-15.
91. 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.
92. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. 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.
93. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. 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.
94. 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.
95. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH 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.
96. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB 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.
97. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6585):1443-7.
98. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, Blacklock CL, Roberts NW, Pugh CW et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on type 1 and type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2012;81(7):674-83.
99. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen R, Arner P et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;345(12):870-8.
100. Vejakama P, Thakkinian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. 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.
101. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY 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.
102. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G 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.
103. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004;351(19):1952-61.
104. Antoniou T, Camacho X, Yao Z, Gomes T, Juurlink DN, Mamdani MM. 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.
105. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;364(10):907-17.

106. Andersen S, Jacobsen P, Tarnow L. Time course of the anti-proteinuric and antihypertensive effect of losartan in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(2):293-7.
107. 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.
108. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L 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.
109. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892-903.
110. Mehdi Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. 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.
111. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-46.
112. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving HH 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.
113. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D 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.
114. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD et al. Cardiorenal end points in trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204-13.
115. 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.
116. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-80.
117. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
118. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1575-85.
119. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 2001;161(22):2661-7.
120. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):1004-10.
121. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. 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.
122. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S120-43.
123. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J 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.
124. Wheeler ML. Nutrition therapy for diabetic kidney disease. In: American Diabetes Association. American Diabetes Association guide to nutritional therapy for diabetes. 2nd ed. Alexandria; 2012. p. 307.
125. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open*. 2013;3(5).
126. Koya D, Haneda M, Inomata S, Suzuki Y, Suzuki D, Makino H et al. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52(10):2037-45.
127. Dussal B, Iovanna C, Raccach D, Darmon P, Morange S, Vague P et al. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr*. 2005;15(4):398-406.
128. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2002;62(1):220-8.
129. Anderson JW, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(6 Suppl):S1347-53.
130. Wheeler ML, Fineberg SE, Fineberg NS, Gibson RG, Hackward LL. 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.
131. 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.
132. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, de Mello V, Perassolo M, Leitão C 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.
133. de Mello VD, Zelmanovitz T, Perassolo MS, Azevedo MJ, Gross JL. 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.
134. Almeida JC, Zelmanovitz T, Vaz JS, Steemburgo T, Perassolo MS, Gross JL 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.
135. 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.

136. Yamamoto K, Tomonobu K, Asakawa H, Tokunaga K, Hase T, Tokimitsu I 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.
137. Lee CC, Sharp SJ, Wexler DJ, Adler AI. 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.
138. Shapiro H, Theilla M, Attal-Singer J, Singer P. Effects of polyunsaturated fatty acid consumption in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(2):110-21.
139. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Salt and hypertension: is salt dietary reduction worth the effort? *Am J Med*. 2012;125(5):433-9.
140. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int*. 2012;82(3):330-7.
141. de Paula TP, Steemburgo T, de Almeida JC, Dall'Alba V, Gross JL, de Azevedo MJ. 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.
142. Paula TP, Viana LV, Neto AT, Leitao CB, Gross JL, Azevedo MJ. 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;17(11):895-901.
143. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. NKF KDOQI guidelines: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [Internet]. [S.l.]: National Kidney Foundation; 2007 [accessed 2017 Aug 28]. Available from: https://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_diabetes/guide5.htm.
144. 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.
145. Rossing P, Hansen BV, Nielsen FS, Myrup B, Holmer G, Parving HH. Fish oil in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1996;19(11):1214-9.
146. Shimizu H, Ohtani K, Tanaka Y, Sato N, Mori M, Shimomura Y. 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.
147. Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, Hoogenberg K, van Doormaal JJ, Sluiter WJ. Long-term effects of linoleic-acid-enriched diet on albuminuria and lipid levels in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with elevated urinary albumina excretion. *Diabetologia*. 1992;35(2):165-72.
148. Gaede P, Poulsen HE, Parving HH, Pedersen O. 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.
149. Farvid MS, Jalali M, Siassi F, Hosseini M. 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.
150. Rabbani N, Alam SS, Riaz S, Larkin JR, Akhtar MW, Shafi T 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.
151. House AA, Eliasziw M, Cattran DC, Churchill DN, Oliver MJ, Fine A et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(16):1603-9.
152. Slinin Y, Ishani A, Rector T, Fitzgerald P, MacDonald R, Tacklind J 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.
153. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
154. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
155. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, Nelson RG, So WY, Wanner C et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int*. 2015;87(1):20-30.
156. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353(3):238-48.
157. Fellstrom 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.
158. Holdaas H, Holme I, Schmieder RE, Jardine AG, Zannad F, Norby GE et al. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(7):1335-41.
159. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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.
160. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. 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.
161. Bertoluci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC, Pesaro AE, Schaan BD, Caramelli B et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice: position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:58.
162. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC; Veteran's Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) Investigators. Gemfibrozil for secondary prevention
163. Anquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G; DAIS Investigators. 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.
164. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR 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.

165. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160(3):182.
166. 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.
167. D'Agostino RB Sr, Ansell BJ, Mora S, Krumholz HM. Clinical decisions: the guidelines battle on starting statins. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1652-8.
168. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2001;24(3):495-9.
169. Stevens PE. Anaemia, diabetes and chronic kidney disease: where are we now? *J Ren Care.* 2012;38(Suppl 1):67-77. of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2004;66(3):1123-30.
170. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. 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.
171. Pappa M, Dounousi E, Duni A, Katopodis K. Less known pathophysiological mechanisms of anemia in patients with diabetic nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(8):1365-72.
172. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(1):20-30.
173. Thomas MC. The high prevalence of anemia in diabetes is linked to functional erythropoietin deficiency. *Semin Nephrol.* 2006;26(4):275-82.
174. Kim MK, Baek KH, Lim DJ, Kim YK, Kang MI, Lee KW 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.
175. 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.
176. Thomas M, Tsalamandris C, MacIsaac R, Jerums G. Anaemia in diabetes: an emerging complication of microvascular disease. *Curr Diabetes Rev.* 2005;1(1):107-26.
177. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) AnemiaWork Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;2:S279-335.
178. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2019-32.
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. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1807-20.
181. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726-76.
182. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: a review. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(2):105-12.
183. Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(9):1523-8.
184. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T 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.
185. Huang Y, Yu H, Lu J, Guo K, Zhang L, Bao Y et al. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. *PLoS One.* 2012;7(11):e50510.
186. Fernandez-Juarez G, Luno J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M 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.
187. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):374-82.
188. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, Hoofnagle AN, Lachin JM, Molitch ME et al. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4780-8.
189. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. NKF KDOQI guidelines: KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease [Internet]. [S.l.]: National Kidney Foundation; 2003 [accessed 2017 Aug 28]. Available from: http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/guide1.htm.
190. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. 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.
191. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S 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.
192. Tu ST, Chang SJ, Chen JF, Tien KJ, Hsiao JY, Chen HC 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.
193. Andresdottir G, Jensen ML, Carstensen B, Parving HH, Rossing K, Hansen TW 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.

Avaliação, prevenção e tratamento do pé diabético

Introdução

O Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF) conceitua 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”.¹ Os dados epidemiológicos são múltiplos, em razão da 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 de pés diabéticos (UPDs), resultando em amputações.^{1,2} A frequência e a gravidade também se devem a diferenças socioeconômicas, tipos de calçados usados e falta de padronização dos cuidados, em escala nacional, nesses países.^{1,2}

A incidência anual de UPDs em pacientes com diabetes *mellitus* (DM) é de 2 a 4%, já a prevalência, de 4 a 10%, ambas mais altas em países com situação socioeconômica ruim.³ A incidência de UPDs cumulativas ao longo da vida é de 25%, e essas lesões precedem 85% das amputações.^{4,5} Apenas 2/3 das UPDs cicatrizarão^{6,7} e até 28% resultarão em algum tipo de amputação.⁸ Anualmente, 1 milhão de indivíduos com DM perde uma parte da perna em todo o mundo, traduzindo-se em três amputações por minuto.³

O pé diabético é a causa mais comum de internações prolongadas, compreendendo 25% das admissões hospitalares nos Estados Unidos da América, o que acarreta custos elevados: 28 mil dólares a cada admissão por ulceração; na Suécia, são 18 mil dólares em casos sem amputação e 34 mil dólares naqueles com amputação.^{9,10}

Sabe-se que grande proporção dos leitos hospitalares em emergências e enfermarias, nos países em desenvolvimento, é ocupada por pacientes com UPDs.^{1,2} Além disso, os dados são escassos ou inexistentes, os sistemas de saúde não são organizados, o conhecimento dos profissionais de saúde sobre pé diabético é crítico e a resolução é muito baixa, sobretudo quanto à revascularização.^{2,11} No Brasil, são estimadas, em um modelo hipotético para uma população de 7,12 milhões de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), 484.500 úlceras, 169.600 admissões hospitalares e 80.900 amputações, das quais 21.700 teriam como desfecho a morte.¹²

Fisiopatogênese e vias de ulceração

Neuropatia, limitação de mobilidade articular e pressão plantar

Embora os dados variem nas diferentes regiões do mundo, as vias de ulceração são semelhantes: a UPD resulta de dois ou mais fatores de risco, atuando em consonância com a polineuropatia diabética (PND) no papel permissivo principal.¹ A PND está presente em 50% dos pacientes com DM2 acima de 60 anos,¹³ em 30% dos pacientes em atendimento clínico hospitalar e em 20 a 25% dos pacientes em atenção primária.¹⁴

A insensibilidade resulta do agravo às fibras nervosas finas (tipos C e delta [δ]) pela exposição prolongada à hiperglicemia associada a fatores cardiovasculares. Há comprometimento das fibras grossas (β e A- α), com perda da propriocepção, do movimento articular e do *feedback* da percepção de posição pelos receptores nas pernas e nos pés; em estágios avançados, também há fraqueza muscular e alterações estruturais dos pés pelo comprometimento motor, favorecendo quedas.¹⁵ Clinicamente, observam-se deformidades neuropáticas: dedos em garra ou em martelo, proeminências de metatarsos e acentuação do arco.

Traumas (por calçados inapropriados, por caminhar descalço, por objetos dentro dos sapatos etc.) precipitam a UPD; a insensibilidade associada à limitação de mobilidade articular (LMA) resulta em alterações biomecânicas, com aumento da pressão plantar (metatarsos) e nas regiões dorsais (dedos). A pressão plantar (PP) anormal é um fator importante para UPDs somente se houver insensibilidade. A PP está relacionada com a LMA, sobretudo nas articulações de tornozelo, subtalar e metatarsofalangianas, por comprometimento do colágeno tipo IV e por deposição de produtos finais de glicação avançada (*advanced glycation end-products*, AGEs), causando hiperqueratose e calosidades, que são lesões pré-ulcerativas.^{16,17} A anidrose (pele seca), resultante da disautonomia periférica, e os calos favorecem o aumento da carga, ocorrendo hemorragia subcutânea e ulceração pelo trauma repetitivo.¹

A Figura 1 mostra áreas com 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, regiões plantares mais vulneráveis à ulceração, no antepé.^{1,18} Verifiquem-se, nas Figuras 1 e 2, deformidades e áreas de maior pressão (dorsal e plantar).^{1,18}

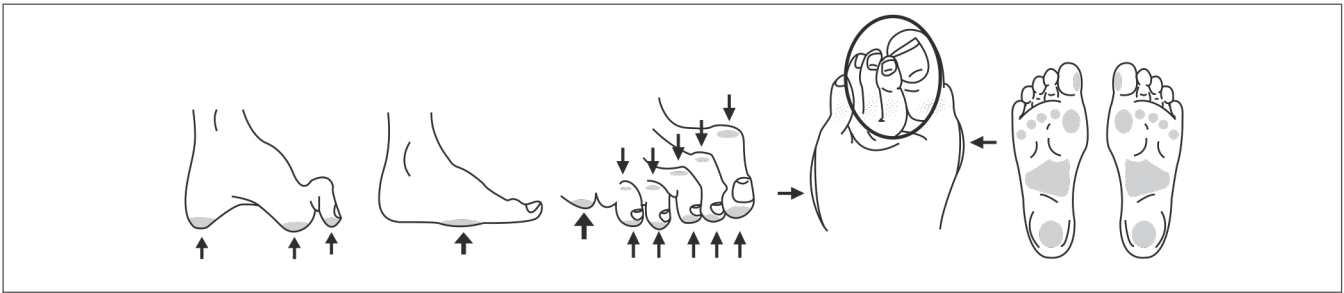


Figura 1. Áreas com PP anormal, favorecendo UPDs.

Fonte: adaptada de Bakker *et al.*; 2015,¹ Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético, 2001.¹⁸



Figura 2. Deformidades neuropáticas (dedos em garra), pele seca em calcâneo e hiperqueratose. Hipotrofia grave de músculos interósseos, hiperextensão de tendões e dedos em garra (A); PND motora com hipotrofia de pequenos músculos (B).

Fonte: cortesia de Pedrosa HC, do Centro de Pé Diabético da Unidade de Endocrinologia do Polo de Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (A); cortesia do IWGDF (B).

Doença arterial periférica

A DAP é predominantemente infrainguinal e afeta 50% dos pacientes com DM, sendo cinco a dez vezes mais frequente neles do que em não diabéticos; 25 a 50% dos indivíduos 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.^{19,20}

No recente estudo EURODIALE (*The European Study Group on Diabetes and Lower Extremity Project*),²¹ prospectivo e observacional, que contou com 14 centros europeus (10 países) e 1.232 pacientes diabéticos consecutivos (2003 a 2004), cujo manejo seguiu as diretrizes práticas do IWGDF,¹ observou-se que 77% dos pacientes com UPDs apresentaram cicatrização em 1 ano (com ou sem amputação), 5% sofreram amputação

maior (acima do tornozelo) e 18% tiveram amputação menor (55% nos dedos, 34% em raio e 11% no médio pé), com óbito em 6% dos casos. 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 hemoglobina glicada [HbA1c] > 8,4%) e idade média de 65 anos. Novos padrões causais foram verificados: 79% dos pacientes apresentavam PND, 50% tinham DAP com isquemia crítica em 12% (definida por índice tornozelo-braço [ITB] < 0,5) e apenas 22% apresentavam UPD clássica de região plantar no antepé ou no médio pé. Infecção estava presente em 58% deles, e 31% tinham DAP nas UPDs maiores e mais profundas, além de comorbidades, o que provavelmente favoreceu a amputação em 40% dos casos, enquanto 85% das UPDs sem DAP ou infecção cicatrizaram.²¹ A Figura 3 apresenta o algoritmo das vias de ulceração.²²

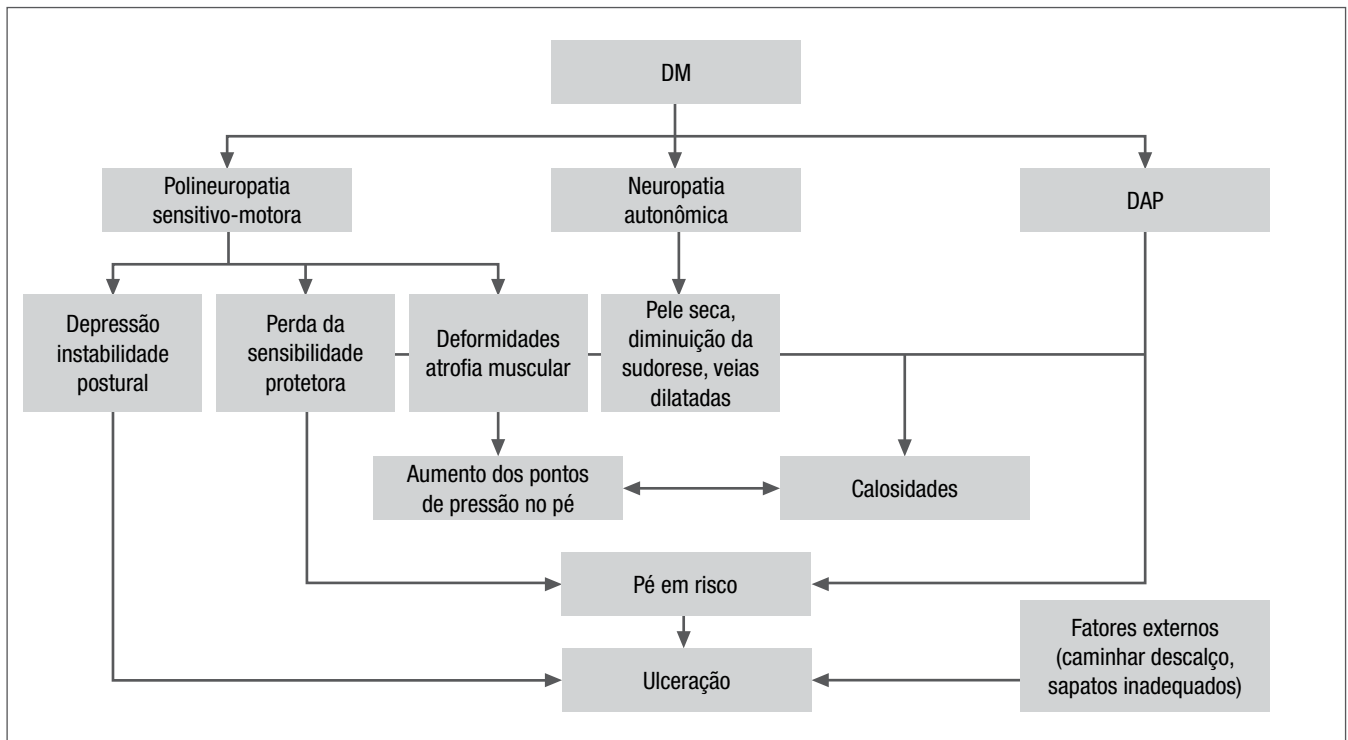


Figura 3. Vias de ulceração. O pé em risco resulta de uma combinação de PND sensitivo-motora (deformidades e PP) e neuropatia diabética autonômica (pele seca), complicando-se pela DAP.

DM: diabetes *mellitus*; DAP: doença arterial periférica.

Fonte: adaptada de Pedrosa *et al.*, 2014.²²

Lesão tecidual da ulceração e pé de Charcot: papel da polineuropatia no controle neurovascular e na 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 lesões teciduais e infecções, inclusive o desenvolvimento de neuroosteoartropatia de Charcot. Essa cadeia de resposta denota a ação da PND em microvasos com liberação de neuropeptídeos vasodilatadores: substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) e fator de necrose tumoral α (*tumoral necrosis factor-alpha*, TNF- α).²³

O significado fisiopatológico dos AGEs emergiu das complicações crônicas do DM na década de 1980. Evidências acumulam-se sobre a sua função na inflamação, na aterosclerose e nos distúrbios neurais degenerativos, com vários mecanismos propostos: (1) acúmulo de AGEs na matriz extracelular, causando cruzamentos anormais e diminuição da elasticidade dos vasos; (2) ligação a receptores de AGEs (RAGEs) em diferentes tipos celulares, ativação da via do fator nuclear $\kappa\beta$ (*nuclear factor-kappa beta*, NF- $\kappa\beta$) e modulação da expressão gênica em células endoteliais, músculo liso e macrófagos, assim como formação de AGEs intracelulares, que comprometem o óxido nítrico e os fatores de crescimento.^{24,25}

Postula-se que uma subpopulação de pacientes com DM teria maior expressão de mecanismos inflamatórios e hormonais envolvendo o sistema receptor ativador do fator nuclear κ ligante/osteoprotegerina (*receptor activator for nuclear factor kappa ligand/osteoprotegerin*, (RANKL/OPG), o que contribui para a

calcificação da camada média arterial (um dos atributos resultantes da PND e existentes no pé de Charcot), para o aumento da atividade osteoclástica e para a maior fragilidade óssea, condições precedidas por traumas leves, UPD, infecção ou cirurgia, cuja base comum é a inflamação. A intervenção terapêutica abre amplas possibilidades de prevenção contra complicações diabéticas em extremidades – por meio de antioxidantes e antiagregantes plaquetários – e na via RANKL/OPG – com o uso de anticorpos monoclonais (como o denosumabe, no pé de Charcot).^{26,27}

Avaliação clínica

Rastreamento: identificação do pé em risco de ulceração

A avaliação requer duas medidas extremamente simples: história clínica e exame dos pés. O exame inicia-se pela remoção dos calçados e das meias, os quais também devem ser avaliados. Infelizmente, ainda não constitui rotina em vários locais de trabalho do mundo todo.¹ Dados de estudo multicêntrico no Brasil mostram que apenas 58% (1.300) dos pacientes com DM2 atendidos em centros especializados e não especializados tiveram registro de exame dos pés efetuado no ano anterior, semelhantemente aos dados de fundoscopia (46,9%; 1.047), microalbuminúria (38,9%; 869) e tabagismo (54,5%; 1.216).²⁸ Pesquisa *on-line* no site da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em 2005, constatou que 65% de 311 internautas nunca haviam tido os pés examinados (Dissat C, Pedrosa HC; 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 em estudos prospectivos, são mostrados no Quadro 1.²⁹ Além disso, ressaltam-se a duração do DM (> 10 anos) e o mau controle glicêmico, fatores psicossociais correlacionados com a depressão, que favorece instabilidade postural e quedas, desmotivação e baixa aderência ao autocuidado da UPD.³⁰

Ao exame físico, outras manifestações dermatológicas, como pele seca, rachaduras, unhas hipotróficas ou encravadas, maceração interdigital e micose, calosidades, ausência de pelos e alteração de coloração e temperatura (indicando isquemia), constituem condições pré-ulcerativas decorrentes de PND e DAP.^{1,29}

Quadro 1. Fatores de risco para ulceração dos pés.*

Principais	PND Deformidades (PND motora, PND biodinâmica e LMA) Trauma DAP Histórico de úlcera e de amputação
Outros	Doença renal do diabetes e retinopatia Condição socioeconômica Indivíduo que mora sozinho e inacessibilidade ao sistema de saúde

PND: polineuropatia diabética; LMA: limitação de mobilidade articular; DAP: doença arterial periférica.

* A tríade de ulceração é constituída por PND, deformidades e trauma (63%), sendo a isquemia (35%) o fator associado à amputação, segundo Reiber *et al.*³¹

Fonte: adaptado de Bus *et al.*²⁹

Ferramentas para avaliação neurológica e da pressão plantar

Estesiômetro ou monofilamento de náilon

O estesiômetro de Semmes-Weinstein apresenta-se em um *kit* com monofilamentos de náilon (o fabricante SORRI® Bauru confecciona o instrumento sem fins lucrativos). O de cor laranja, de 10 g, detecta alterações de fibras grossas (β e A- α) relacionadas com a sensibilidade protetora plantar.³² 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 o rastreamento de PND e de risco de ulceração neuropática.³³⁻³⁵

A SBD adota a recomendação de Boulton *et al.*,³⁵ embasada na força-tarefa da Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) e na Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE), para o teste de quatro áreas plantares: hálux (região plantar da falange distal), primeira, terceira e quinta cabeças de metatarsos,^{32,35} embora o IWGDF recomende o teste em apenas três locais (hálux, primeira e quinta cabeças de metatarsos).¹ Há grande diversidade de modelos disponíveis, confeccionados sem calibração precisa, implicando teste não acurado.³⁶ Não se deve usar o monofilamento em mais de 10 pacientes ao dia; ademais, um “repouso” de 24 horas é requerido para assegurar as 500 horas de meia-vida do instrumento em boas condições.³⁶

A Figura 4 exemplifica as áreas de teste e a aplicação do monofilamento; a Figura 5 mostra o monofilamento brasileiro, de cor laranja (10 g), da SORRI®-Bauru, de São Paulo.

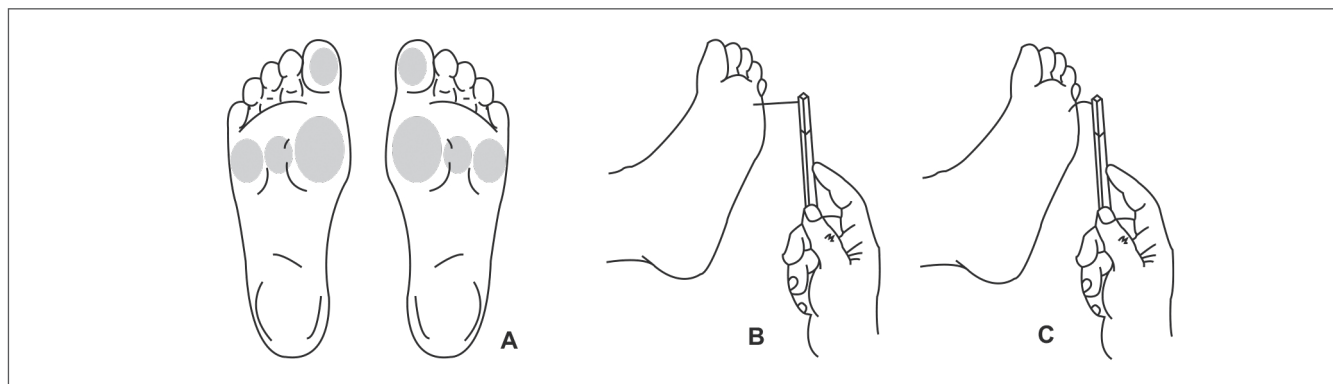


Figura 4. Áreas de teste (A). Aplicação do monofilamento de 10 g. Deve-se solicitar ao paciente que diga “sim” ou “não” durante o toque nas áreas de teste (para confirmar a existência ou não de sensibilidade), aplicando força apenas o suficiente para curvar o monofilamento; procede-se a uma aplicação simulada e a uma aplicação concreta nas mesmas áreas, para confirmar a identificação, pelo paciente, do local testado: se duas respostas estiverem corretas, descarta-se perda de sensibilidade protetora (PSP). Qualquer área insensível indica sensibilidade protetora alterada (B, C).

Fonte: adaptada de Bakker *et al.*; 2015,¹ Boulton *et al.*; 2008.³⁵

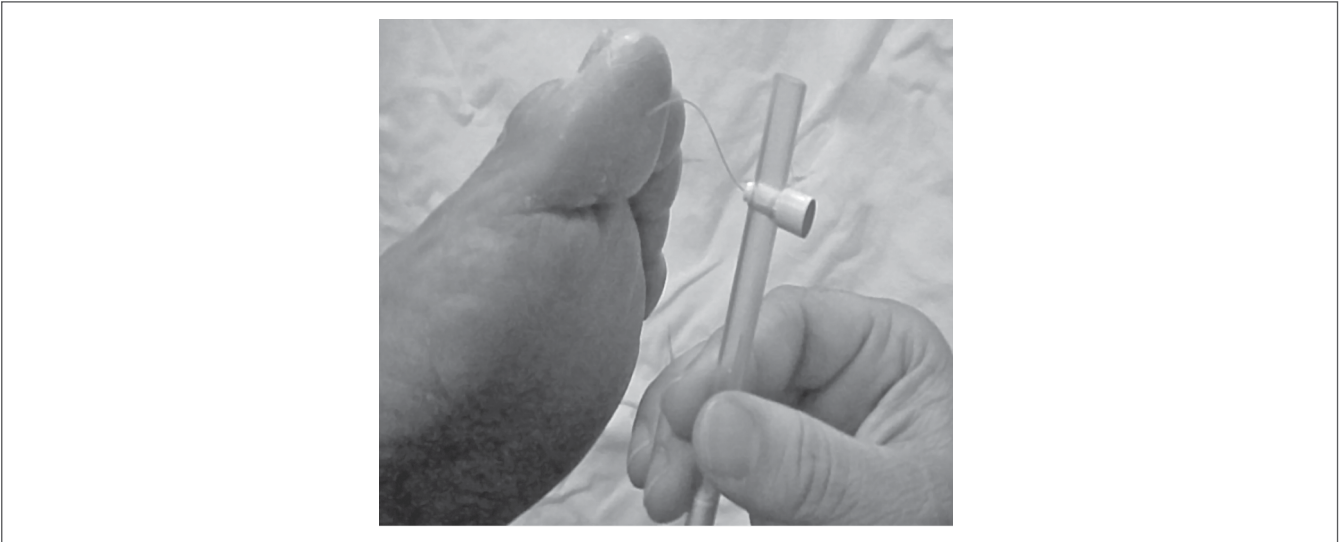


Figura 5. A SORRI-Bauru® disponibiliza dois kits de monofilamento: um kit completo (6 pares) e um exclusivo para exame de indivíduos com DM; em ambos, o monofilamento utilizado é o de cor laranja; tem baixo custo e boa acurácia.

Fonte: cortesia do Centro de Pé Diabético – Unidade de Endocrinologia, Hospital Regional de Taguatinga – SES/DF.

Diapasão 128 Hz, martelo e pino ou palito

O diapasão 128 Hz e o martelo testam fibras grossas sensitivas (β) e motoras (A- α), para avaliação de sensibilidade vibratória e reflexos aquileus, respectivamente, enquanto o pino (*neurotip*) – ou palito – descartável avalia fibras finas sensitivas (tipo C), para teste de sensibilidade dolorosa, ou o *pinprick*, que é a percepção da diferença entre uma ponta romba e outra pontiaguda.^{13,34} Todos esses testes foram validados em estudos prospectivos e podem ser usados para o diagnóstico de PND, em formato de escores,^{13,31,37} ou para o diagnóstico da perda de sensibilidade protetora (PSP).^{31,34}

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 bioestesiômetro; 0 a 10 no neuroestesiômetro). A média de três leituras indica o LSV, cujo ponto de corte de risco de UPD é 25 V (sensibilidade de 83%; especificidade de 63%; relação de probabilidade positiva [*likelihood ratio*] de 2,2, com intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,8 a 2,5; e relação de probabilidade negativa de 0,27, com IC de 95%: 0,14 a 0,48).^{13,38}

As recomendações da ADA e da AACE,^{13,35} endossadas pela SBD³¹ e pela Associação Latino-Americana de Diabetes (ALAD), para rastreamento de PND e risco neuropático de ulceração³⁹ são mostradas no Quadro 2. Bioestesiômetro ou estesiômetro que avaliam fibras grossas β também podem ser usados, se disponíveis, como testes adicionais associados ao monofilamento.³⁵

Quadro 2. Diagnóstico de PSP plantar.*

Monofilamento de 10 g e um ou mais testes alterados:

- Vibração (diapasão 128 Hz);
- Dor (pino ou palito);
- Reflexos (martelo).

Diagnóstico: PSP

PSP: perda de sensibilidade protetora.

* Diagnóstico de PSP: com o teste de monofilamento de 10 g e um ou mais testes neurológicos alterados (diapasão 128 Hz, pino ou palito e martelo, que avaliam as sensibilidades vibratória e dolorosa e os reflexos aquileus, respectivamente), realizam-se, em simultâneo, o rastreamento de PND e a identificação de risco de ulceração neuropática.^{31,35,38}

Fonte: Boulton *et al.*; 2008.³⁵

Pressão plantar

A PP pode anteceder os achados clínicos de PND. Sua valorização como fator de risco para ulceração tem sido demonstrada em estudos prospectivos e transversais.^{16,17} Há uma variedade de métodos que avaliam a PP, como simples plantígrafos

sem escala de força (Harris Mat®)^{40,41} ou com escala de força (Podotrack/PressureStat®), validado em relação ao pedobarógrafo,⁴² os quais, como as plataformas e as palmilhas dotadas de sensores, captam, por meio da pisada, a pressão anormal. O ponto de corte, indicativo de PP elevada, varia conforme os sistemas empregados.⁴ A PP torna-se mais relevante como risco

de ulceração quando relacionada com a PND, inclusive para nortear a confecção e a distribuição de palmilhas.^{4,42,43}

Ferramentas para avaliação da doença arterial periférica

A palpação dos pulsos deve ser sempre efetuada, porém há grande variação intra e interobservadores, mesmo em mãos experientes; recomenda-se, portanto, um teste mais objetivo.²⁰ A avaliação com Doppler manual (transdutor 8 a 10 MHz) e o achado de ITB < 0,9 são úteis para detecção de DAP em pacientes assintomáticos, sobretudo sem PND, uma vez que a insensibilidade mascara os sintomas de isquemia. Calcificação da artéria média (Mockenberg), edema, PND e infecção relacionam-se frequentemente com a DAP e podem, também, comprometer a *performance* da palpação e até de testes diagnósticos.

O ITB constitui um método fácil, objetivo e reproduzível para o rastreamento da DAP. Considerando-se que 50% dos pacientes com DM têm DAP,^{1,20} o custo do instrumento é irrisório perante o impacto de uma UPD com isquemia isolada ou relacionada com PND. O ITB consiste na relação da maior pressão sistólica das artérias distais de ambos os pés (artérias tibiais posteriores e pediosas) pelo maior valor das artérias braquiais, aferido bilateralmente.^{19,20} Os pontos de corte de ITB normal são 0,9 a 1,30; recente revisão sistemática do IWGDF verificou sensibilidade e especificidade médias de 63% (29 a 100) e 93% (58 a 97) para ITB < 0,9, 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.^{20,43} A Figura 6 mostra a tomada do ITB, como apresenta o *Guia de bolso para exame dos pés*, lançado pela ADA e divulgado no Brasil pela SBD, com a devida permissão.⁴⁴

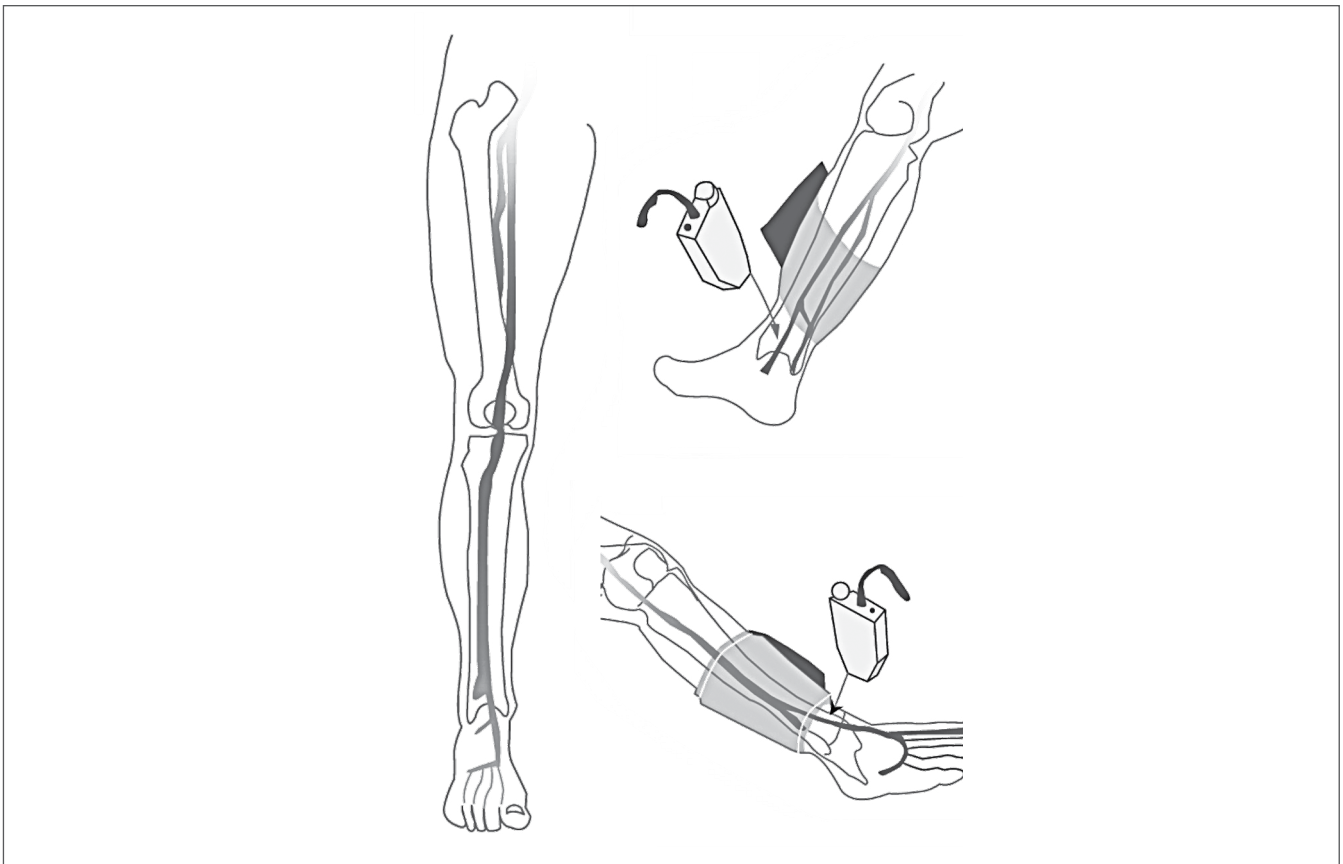


Figura 6. Determinação do ITB: com um manguito de pressão, aferem-se as pressões sistólicas bilateralmente das artérias braquiais e das artérias do tornozelo (pediosas ou tibiais anteriores e posteriores). A pressão sistólica máxima do tornozelo é dividida pela pressão sistólica do braço. Resultado do ITB de 0,9 a 1,30 é normal e afasta DAP.^{1,19,20,43}

Fonte: adaptada de Associação Americana de Diabetes; 2006.⁴⁴

Outros métodos diagnósticos não invasivos incluem o índice digital-braço (IDB), que consiste na 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 (TcPO₂) > 30 mmHg indica bom prognóstico de

cicatrização, sendo o método acurado; o elevado custo e a necessidade de pessoal técnico especializado para o seu manuseio constituem, entretanto, o maior impedimento; a oximetria de pulso surge como ferramenta de fácil aplicação e superior ao ITB, mas ainda requer consolidação para recomendação formal.²⁰

O 2015 IWGDF Guidance Documents,¹ por sua vez, não recomenda um único teste para a detecção de DAP

em indivíduos com DM, apontando para a necessidade de padronização da investigação. Suas recomendações sobre diagnóstico e prognóstico de DAP são apresentadas no Quadro 3, baseadas no sistema de graduação para manuseio, desenvolvimento e avaliação de recomendações (*Grading of Recommendations Assessment, Development*

and Evaluation, GRADE): a recomendação pode ser forte ou fraca, com base em qualidade, equilíbrio entre benefícios e danos, valores e preferências dos pacientes e custos; a qualidade da evidência pode ser alta, moderada ou baixa, considerando-se risco de viés nos estudos, dimensão do efeito e opinião de especialistas.^{1,20}

Quadro 3. Recomendações para diagnóstico e prognóstico de DAP, segundo o sistema GRADE.

Diagnóstico	Grau de recomendação Qualidade de evidência
Examinar o paciente anualmente, para verificar DAP, com base em história clínica e palpação dos pulsos distais.	Forte Baixa
Avaliar DAP na presença de úlcera em extremidades: determinar o ITB por pressões sistólicas do tornozelo (tibiais anteriores e posteriores) e efetuar a relação dos valores mais altos do membro inferior com o valor mais elevado da artéria braquial.	Forte Baixa
Realizar testes não invasivos para excluir DAP: nenhum deles é considerado ótimo, mas ITB > 0,9 e < 1,3, IDB ≥ 0,75 e fluxo trifásico das artérias pedais ao Doppler excluem DAP.	Forte Baixa
Prognóstico	Grau de recomendação Qualidade de evidência
Potencial de cicatrização pode ser verificado com um dos seguintes testes (25% de possibilidade): pressão de perfusão da pele > 40 mmHg; IDB ≥ 30 mmHg ou pressão transcutânea de O ₂ (TcPO ₂ e PtCO ₂) ≥ 30 mmHg.	Forte Moderada
Considerar exames de imagem (angiotomografia e arteriografia) e revascularização diante de pressão digital < 30 mmHg ou TcPO ₂ (PtCO ₂) < 25 mmHg.	Forte Baixa
Considerar exames de imagem (angiotomografia e arteriografia) em todos os pacientes que não apresentarem evolução positiva da ulceração após 6 semanas de manuseio adequado.	Forte Baixa
Microangiopatia diabética não deveria ser considerada a causa da má cicatrização diante de ulceração.	Forte Baixa
Úlcera sem cicatrização e pressão do tornozelo < 50 mmHg ou ITB < 0,5 requerem exame de imagem e revascularização urgentes.	Forte Moderada

DAP: doença arterial periférica; ITB: índice tornozelo-braço; IDB: índice digital-braço; TcPO₂: pressão parcial transcutânea de oxigênio; PtCO₂:

Fonte: adaptado de Bakker *et al.*; 2015,¹ Hinchliffe *et al.*; 2016.²⁰

Organização de serviços

Os itens indispensáveis à prevenção de UPDs são: (1) educação para indivíduos com DM e seus cuidadores, equipes de hospitais e centros especializados (níveis terciário e secundário), bem como na atenção básica (nível primário); (2) sistema para identificação de indivíduos em risco de ulceração, com exame anual; (3) intervenções para redução do risco de UPDs, como cuidados podiátricos e uso de calçados apropriados; (4) tratamento efetivo e imediato quando de qualquer complicação nos pés; (5) auditoria de todos os aspectos do serviço, a fim de assegurar que os cuidados locais sejam efetuados segundo padrões aceitáveis (de evidências); e (6) estruturação do serviço, com o objetivo de atender às necessidades do paciente com relação a um cuidado crônico, em vez de buscar apenas a intervenção de problemas agudos (de urgência).^{1,29}

O treinamento de outros profissionais de saúde além dos médicos é crucial para a aplicação das técnicas de rastreamen-

to e diagnóstico de PND e DAP, visando à identificação do risco de ulceração, o qual deve ser considerado em 60% dos pacientes ainda sem complicações.^{1,43} Análises conduzidas na Suécia mostram que a prevenção intensiva (educação, uso de calçados adequados e acesso a cuidados regulares com equipe multiprofissional) destinada a pacientes com risco elevado de ulceração será efetiva se a incidência de úlcera e de amputação for reduzida em 25%.¹⁰

O 2015 IWGDF *Guidance Documents*¹ mantém a recomendação do Consenso Internacional sobre Pé Diabético:¹⁸ introdução de equipes na comunidade e de ambulatórios ligados a hospitais ou a centros especializados, de modo a estabelecer, gradualmente, uma rede integrada para atendimento de pacientes com DM que apresentem problemas nos pés, preferencialmente conduzida por clínicos gerais e endocrinologistas ou diabetologistas e enfermeiros. A inserção de outros profissionais e especialistas seguirá o nível de complexidade do atendimento proposto (Quadro 4).^{1,18}

Quadro 4. Níveis de abordagem (atenção à saúde) do pé diabético, para a organização dos serviços em todos os países.

Atenção básica (nível 1, primário)	Médico generalista, enfermeiro e, se disponível, podiatra*
Média complexidade (nível 2, secundário)	Médico generalista/endocrinologista, enfermeiro, podiatra,* cirurgião (geral ou ortopedista), cirurgião vascular, intervencionista endovascular, em colaboração com ortesista e protesista, e especialista em calçados
Alta complexidade (nível 3, terciário)	Mesmas considerações do nível 2; centro clínico especializado em pé diabético, com os vários especialistas atuando em equipe interdisciplinar e como centro de referência

* Em países em que não há disponibilidade de podiatras – especialistas em pés com formação superior, a enfermagem é quem conduz os cuidados básicos após a capacitação. Na América Latina, apenas Cuba, Uruguai e Argentina dispõem de curso superior de podologia.¹⁸ No Brasil, cursos de podologia têm inserido um enfoque especializado em DM, intitulando-se de “cuidado podiátrico”.

Fonte: Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético; 2001,¹⁸ Bakker *et al.*; 2012.⁴⁵

O êxito da prevenção e do tratamento de complicações das UPDs advém de uma organização bem estruturada, sob a perspectiva holística, com integração das várias disciplinas profissionais, aplicando-se recomendações com base em evidências, como as do *2015 IWGDF Guidance Documents*.^{1,29}

No Distrito Federal, o projeto Salvando o Pé Diabético, iniciado em 1992, disseminou-se por várias regiões do Brasil, com treinamentos formais, até 2001, mediante workshops patrocinados pelo Ministério da Saúde (MS) e apoiados pela SBD. O modelo ratifica a atuação de equipe multiprofissional, o que rendeu diminuição das amputações em torno de 77% no período de 2000 a 2004, no hospital de referência.^{11,46}

Embora vários ambulatórios de pé diabético tenham sido implementados no Brasil após a capacitação sob a chancela do MS e com o apoio da SBD,^{11,12} o apoio oficial do MS foi descontinuado desde 2003, desarticulando a formação de uma rede; até os dias atuais, não foi, ainda, retomado um

treinamento da linha de cuidado para aplicação em todo o país. Por meio do programa *Step by Step* (Passo a Passo, Sbs),⁴⁴ inspirado no projeto Salvando o Pé Diabético, do Brasil,¹¹ a SBD engajou-se com a ALAD, em 2012⁴⁷ – à época, ainda com apoio da Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) –, para capacitar líderes nacionais e multiplicar estratégias, a fim de reduzir úlceras e amputações, com base nas diretrizes práticas do IWGDF.⁴⁵

Ainda, é importante efetuar, após o rastreamento, a classificação do risco detectado. Ela norteará as linhas básicas dos cuidados a serem seguidos, ajudando a estabelecer o nível de assistência para registro e acompanhamento do paciente. A classificação do risco, do IWGDF, foi validada em 2001;⁴⁸ posteriormente, alterações foram feitas para o seguimento com base na pesquisa de PSP e DAP (Quadro 5).³⁵ A classificação foi adotada pela SBD e pela ALAD,³⁹ constando das fichas clínicas do programa Sbs-SBD, no Brasil.⁴⁷

Quadro 5. Classificação do risco, recomendações e acompanhamento periódico, segundo o nível de atenção à saúde (ADA, AACE e SBD).

Nível de risco	Definição clínica	Recomendações de tratamento	Recomendações de seguimento
0	PSP e DAP ausentes	Educação do paciente, incluindo aconselhamento sobre calçado adequado	Anual, por uma equipe generalista (previamente treinada)
1	PSP ± deformidade	Considerar o uso de sapatos especiais Considerar cirurgia profilática se a deformidade não puder ser acomodada nos calçados Continuar a educação do paciente	A cada 3 a 6 meses, por equipe generalista; se houver deformidades, por equipe especialista
2	DAP ± PSP	Considerar o uso de sapatos especiais (ou customizados) Instituir consulta com 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 (ou customizados) Instituir consulta com cirurgião vascular para seguimento conjunto	A cada 1 a 2 meses (por equipe especialista)

PSP: perda de sensibilidade protetora; DAP: doença arterial periférica.

Quando se aplicarem escores de comprometimento neuropático e DAP, a sigla PSP pode ser, então, substituída por PND, como delineado nas fichas clínicas do BrasPED-SBD.⁴⁷

Fonte: adaptado de Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético; 2011,¹⁸ Boulton *et al.*; 2008,³⁵ Andros *et al.*; 1984.⁴⁹

O 2015 IWGDF *Guidance Documents*¹ elaborou cinco documentos, com base em evidências científicas, sobre os seguintes tópicos: 1) prevenção de UPDs em pacientes de risco; 2) calçados e descarga de peso para prevenção e cicatrização de úlceras em pés; 3) diagnóstico, prognóstico e manuseio de DAP em pacientes com diabetes e úlceras em pés; 4) diagnóstico e tratamento de infecções em indivíduos

com diabetes; 5) intervenções para promoção de cicatrização de úlceras crônicas em indivíduos com diabetes. Além das revisões sistemáticas que acompanham o guia, há um sumário de recomendações com base no sistema GRADE. As linhas para a aplicação desses documentos na rotina diária estão disponíveis nas diretrizes práticas do IWGDF⁴⁸ e no guia de prevenção (Quadro 6).⁵⁰

Quadro 6. Recomendações para prevenir ulcerações.

Diagnóstico	Grau de recomendação Qualidade de evidência
Exame anual.	Forte Baixa
Se houver PND: histórico de UPD/amputação, DAP, deformidades, lesões pré-ulcerativas, má higiene e uso de calçados inadequados.	Forte Baixa
Tratar lesões pré-ulcerativas: calos, bolhas (drenar, se necessário), unhas encravadas e espessadas; tratar hemorragias; prescrever antimicóticos.	Forte Baixa
Orientar o paciente a não caminhar descalço nem com meias e a não usar chinelos, dentro ou fora de casa.	Forte Baixa
Instruir o paciente sobre a inspeção dos pés e dos calçados, a lavagem diária dos pés (evitando umidade entre os dedos), o não uso de substâncias ou emplastros para remoção de calos ou cravos, bem como a necessidade de emolientes para hidratação dos pés, além do corte das unhas em linha reta.	Fraca Baixa
Solicitar ao paciente o uso de calçados apropriados para prevenir úlcera inicial, plantar ou não plantar, ou úlcera recorrente não plantar; se houver deformidade ou lesão pré-ulcerativa, prescrever calçados ou palmilhas customizadas ou órteses.	Forte Baixa
Para evitar recorrência de úlcera, prescrever calçados terapêuticos que reduzam a carga durante a caminhada (por exemplo, reduzir 30% de carga em relação a um calçado-padrão) e estimular o seu uso.	Forte Moderada
Para prevenir a primeira UPD em paciente de risco, além de aprimorar o conhecimento, a educação deve ser direcionada a comportamentos, motivando o autocuidado.	Fraca Baixa
Para evitar a recorrência de UPD em paciente de risco, a promoção do cuidado integrado deve incluir tratamento profissional, provisão de calçado adequado e educação. O processo deve ser repetido ou reavaliado uma vez por mês ou trimestralmente, se necessário.	Forte Baixa
Orientar o paciente a monitorar a temperatura da pele em casa, para prevenir primeira UPD ou sua recorrência.* O objetivo é identificar sinais precoces de inflamação, incluindo-se conduta, do próprio paciente e do profissional de saúde, para sanar a causa da inflamação.	Fraca Moderada

PND: polineuropatia diabética; UPD: úlcera de pé diabético; DAP: doença arterial periférica.

* Quando disponível, pode-se usar termômetro a laser em domicílio. Esse item baseia-se em uma experiência nos Estados Unidos da América, mas tem potencial limitado para implementação no meio clínico, no Brasil, em razão do custo e do difícil acesso ao termômetro, mesmo em serviços de saúde. Recomenda-se, porém, que os serviços disponham da ferramenta: diferenças $\geq 2^{\circ}\text{C}$ indicam inflamação e/ou infecção.⁵¹

A implementação das diretrizes práticas do IWGDF deve ser ajustada à realidade local, levando-se em conta as diferenças regionais em todos os seus aspectos e a situação socioeconômica.^{18,45} Adicionalmente, recomendações sobre diagnóstico precoce dos

fatores de risco de UPDs e seguimento encontram-se no Quadro 7, classificadas em graus A, B, C e D, com base nas indicações mais recentes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e da ADA (2017), bem como em diretrizes brasileiras.⁵¹⁻⁵³

Quadro 7. Recomendações sobre diagnóstico precoce dos fatores de risco de UPDs e seguimento.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O rastreamento de PND deve ser efetuado à época do diagnóstico de DM2 e anualmente.	B
O rastreamento de PND deve ser realizado após 5 anos do diagnóstico de DM1.	B
A avaliação deve incluir história clínica, a fim de identificar risco de ulceração.	B
Deve-se verificar histórico de ulceração, amputação, pé de Charcot, angioplastia ou cirurgia vascular, tabagismo, retinopatia, doença renal do diabetes, bem como sintomas neuropáticos (dor, queimação, dormência e formigamento) e vasculares (fadiga nas pernas e claudicação).	B

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Exame clínico: inspecionar a pele e verificar deformidades, incluindo avaliação neurológica (monofilamento de 10 g e pelo menos um teste – palito ou pino, vibração, temperatura ou reflexos – para diagnosticar PSP e risco neuropático de ulceração) e palpação de pulsos de pernas e pés.	B
Todos os pacientes devem passar por teste anual com o monofilamento de 10 g.	B
Todos os pacientes devem ter os pés inspecionados a cada visita clínica.	C
O ITB deve ser calculado em qualquer paciente com DM acima de 50 anos, com ou sem sintomas vasculares.	C
Pacientes diabéticos com alto risco de ulceração (história prévia de úlcera e amputação, pé de Charcot e doença renal) devem receber cuidados multidisciplinares.	B
Educação geral para prevenção e autocuidado deve ser fornecida a todos os pacientes com DM.	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
Todos os pacientes diabéticos com lesão no pé devem receber atendimento em até 24 horas.	D
Qualquer infecção relacionada com lesões em pés de pacientes diabéticos deve ser tratada de maneira adequadamente invasiva.	D

PND: polineuropatia diabética; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; PSP: perda de sensibilidade protetora; ITB: índice tornozelo-braço; DM: diabetes *mellitus*.

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.

Tratamento da ulceração

Como conduta inicial, deve-se classificar a lesão (neuropática, neuroisquêmica ou isquêmica) conforme história e exame clínico.^{18,45} O passo seguinte consiste em efetuar o diagnóstico clínico de infecção, com base na presença de sinais ou sintomas de inflamação (GRADE Forte | Baixa), e avaliar a gravidade de qualquer infecção confirmada, usando-se as classificações da Infectious Disease Society of America (IDSA) e do IWGDF (GRADE Forte | Moderada), como mostra o Quadro 8.^{53,54}

Para descartar osteomielite, os seguintes procedimentos devem ser realizados, se a UPD for profunda: prova óssea (positiva se houver toque do osso com a espátula de metal), marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação [VHS] > 70 mm; proteína C reativa [PCR] elevada), radiografia de pé, ressonância magnética (RNM) ou cintilografia com leucócitos marcados, caso haja dúvida na imagem radiológica. Dois testes positivos são fortemente preditivos.^{53,54}

A cultura do fragmento da lesão é feita após a limpeza cirúrgica, sendo conduzida em até 24 horas, idealmente, não se indicando o uso de *swab*.⁵³ A prescrição de antibioticoterapia (ATB) deve basear-se na sensibilidade e na resistência da microbiota local, verificando se o paciente foi encaminhado de comunidade ou de instituições de assistência à saúde (unidades de pronto atendimento [UPAs], hospitais, clínicas de diálise, instituições de longa permanência para idosos, penitenciárias etc.).⁵¹ Não há, ainda, consenso a respeito da ATB (via de uso e tempo de administração). Para fins práticos, a recomendação é: 1 semana (Leve | Grau 2) ou 2 semanas (Moderada | Grau 3 ou Grave | Grau 4).^{53,54} Devem-se considerar imagem vascular e revascularização na presença de DAP e de úlcera sem melhora por mais de 6 semanas, independentemente dos testes prévios, a fim de restaurar a circulação arterial.²⁰

Durante a internação hospitalar e o seguimento ambulatorial, é preciso oferecer ao paciente meios de descarga do peso (*offloading*), segundo as condições de mobilidade. Para UPD neuropática, o gesso de contato total é o padrão-ouro. Na im-

possibilidade, deve-se oferecer descarga com bota removível, assegurando a proteção adequada do pé. Após a cicatrização, estimula-se o uso de calçados apropriados.^{53,55}

Estima-se que 40% dos pacientes com histórico de UPD apresentem recorrência em 1 ano; 60%, em 2 anos; e 65%, em até 5 anos. Assim, é importante promover a adesão do paciente a processo educativo, estimulando o autocuidado e consultas/visitas regulares para avaliação por equipe especializada.⁵³⁻⁵⁶ O Quadro 9 resume as diretrizes brasileiras para a abordagem de UPD com infecção.⁵³

Anexo 1 | O 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 então coordenadora do Departamento de Pé Diabético da SBD (até 2013), 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)⁴⁴ contém sumário da avaliação clínica dos pés de pacientes diabéticos, com ênfase no diagnóstico de PSP,³⁵ além de orientação para prescrição de calçados e ATB, bem como classificação de úlceras pelo sistema da Universidade do Texas e pela indicação do IWGDF; ilustrações do uso do monofilamento de 10 g, dos pontos de teste (hálux, primeira, terceira e quinta cabeças de metatarsos) e da tomada do ITB para rastreamento de DAP também estão contempladas.⁴⁹ A versão de 2016 não inclui recomendações para coberturas de UPD ativas.⁵³

Com seu formato simples, o guia contribui para o seguimento das principais orientações sobre pé diabético, desde o exame clínico até o cuidado com as lesões, incluindo orientação sobre calçados.

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 ¹	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:

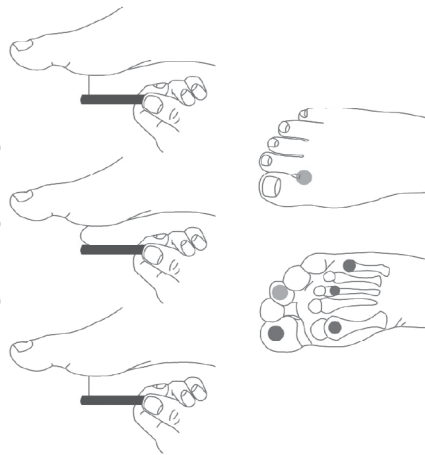
- Calçados apropriados e não andar descalço, mesmo dentro de casa
- Inspeção diária dos pés – observar o espaço entre os dedos e a planta dos pés
- Informar imediatamente a ocorrência de qualquer lesão, descoloração ou edema dos pés

© 2008 American Diabetes Association

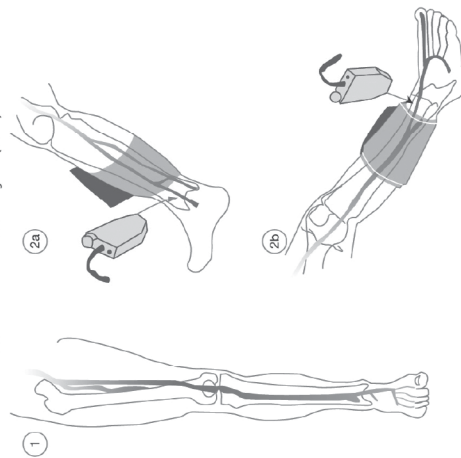
Desenvolvido por: David G. Armstrong, DPM, PhD e Lawrence A. Lavery, DPM, MPH, Adaptado de *Clinical Care of the Diabetic Foot*, Armstrong, D.G., e L.A. Lavery, 2005, Alexandria, Virgínia: American Diabetes Association.

Traduzido e adaptado pelos Drs. Augusto Pinazzoni (SP) e Hermelinda Condeiro Pedrosa (DF). Contribuição: Dr. Fábio Batista (SP), Chanceler para uso no Brasil, da Sociedade Brasileira de Diabete, Departamento de Pé Diabético, Diretora Dra. Hermelinda Condeiro Pedrosa, Dra. Marília de Brito Gomes - Gestão 2008-2009 • Dr. Saulo Cavalcanti - Gestão 2010-2011

O TESTE DE MONOFILAMENTO DE SEMMES-WEINSTEIN



CÁLCULO DO ÍNDICE TORNOZELO-BRAÇO (ITB)



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. Artéria tibial posterior, pressão sistólica do tornozelo
 - b. Artéria 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, N.A. et al., *Journal of the American Medical Association*, 2005; 295:334-46. Copyright © 2008, 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		Ulceração prévia nos pés Amputação prévia Diabetes > 10 anos A1C ≥ 7% Visão comprometida Sintomas neuropáticos Claudicação
Exame dermatológico		Pele seca Ausência de pelos Unhas encravadas ou ponteadas Masseração interdigital Ulceração
Rastreio para neuropatia	Monofilamento Semmes-Weinstein (10g) Limiar de percepção vibratória Diapásio (128 Hz) Palpação dos pulsos pedioso dorsal e tibial posterior	Perda de percepção em um ou mais locais de testes Limite de percepção vibratória > 25 volts Percepção vibratória anormal
Avaliação vascular	Índice tornozelo-braço (ITB)	ITB < 0,90 é consistente com doença arterial periférica
Avaliação biomecânica do pé	Flexão plantar ou dorsiflexão do tornozelo e halux (bilateralmente) Observar a deambulação do paciente Inspeção dos sapatos do paciente Inspeção das deformidades	Mobilidade articular diminuída Visão diminuída, marcha alterada, necessidade de órteses Os sapatos ajustam-se mal aos pés do paciente Incapacidade do paciente de ver e alcançar os pés Cravos, calosidades, halux valgus Cabeças de metatarsos proeminentes Dedo em martelo, em garra

American Diabetes Association®
Cure • Care • Commitment®

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES

Figura 7 A. Guia de bolso para exames dos pés.

GUIA GERAL PARA PRESCRIÇÃO DE CALÇADOS COM BASE NO ESTADO DE RISCO

Deformidade, úlcera plantar prévia, calos, alta pressão plantar	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); considerar calçados de confeção individualizada (sob medida) com palmilhas mais espessas; considerar a descarga
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)	Calçados de confeção individualizada (sob medida), com palmilhas espessas, com descarga, com solado em mata-borrão (rocker bottom)
Grave	Calçados de confeção individualizada (sob medida) 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, flucloracilina) ou cefalosporinas de 1ª geração (cefalexina). Tratar ambulatorialmente exceto se contra-indicado	Geralmente 1 a 2 semanas
Infecção moderada	Cobertura de amplo espectro antibiótico/terapia empírica de urgência. As escolhas mais apropriadas incluem a classe dos carbapenems (ertapenem, imipenem) ou uma penicilina/inibidores da penicilinase (piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam ou amoxicilina-clavulanato). Combinações de fluoroquinolona (ciprofloxacina ou levofloxacina) com clindamicina	Duas a quatro semanas, na ausência de envolvimento ósseo
Infecção grave	Se houver história prévia ou forte suspeita de infecção por estafilococo metilcristina-resistente (MRSA), considerar o uso empírico da classe das oxazolidinonas (linezolid) ou a classe dos glicopeptídeos (vancomicina). Hospitalização pode ser necessária para intervenção cirúrgica	Duas a quatro semanas dependendo da natureza de qualquer cirurgia e da presença de bacteremia
Osteomielite	Conduzir similar à exposta acima, mas requer tratamento urgente com hospitalização inicial e antibióticos por via endovenosa	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
		Ossos remanescentes infectados iram viáveis; tratamento por 4 a 6 semanas
		Ossos inviáveis remanescentes; 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)

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

Aparência da lesão	Alternativas terapêuticas
Presença de tecido necrótico escurecido e seco	<ul style="list-style-type: none"> Hidrogel Debridamento
Presença de fibrina ou tecido necrótico úmido	<ul style="list-style-type: none"> Hidrocolóide Hidrogel, se apresentar leve exudato Alginato, se apresentar exudato intenso
Lesão cavitada ou osso exposto	<ul style="list-style-type: none"> Tarapia com pressão negativa Cel hidrocolóide Cobertura hidrocelular ou espumosa
Lesão bastante exudante	<ul style="list-style-type: none"> Alginato Hidrocolóides de "nova geração" Cobertura hidrocelular ou espumosa
Lesão em processo de granulação	<ul style="list-style-type: none"> Hidrocolóide Cobertura hidrocelular ou espumosa Tecido produzido por bio-engenharia Hidrofibra Alginato
Lesão superficial ou abrasão dérmica, queimadura superficial ou no local de enxertia de pele	<ul style="list-style-type: none"> Hidrocolóide Cobertura hidrocelular ou espumosa Hidrogel Filme Tule de náilon ou rayon e interface Curativos de carvão ativado
Lesão com odor desagradável intenso	<ul style="list-style-type: none"> Curativos de carvão ativado

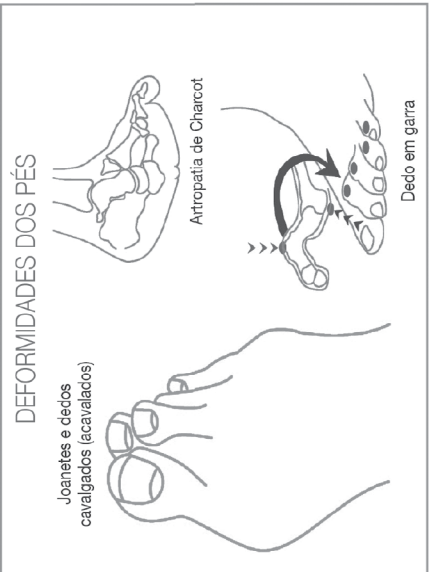


Figura 8 B. Guia de bolso para exames dos pés.

Anexo 2 | Calçados

Recomendações sobre calçados para pacientes diabéticos

O Departamento de Pé Diabético da SBD coordenou, em 2006, com vários especialistas das áreas de PND e pé diabético (Ana Ravazzani, Cândida Parisi, Domingos Malerbi, Geisa Macedo, Helena Schmid, Hermelinda C. Pedrosa, Karla Rezende e Maria Regina Calsolari), a elaboração de recomendações relativas a um calçado confeccionado para uso por pacientes com DM. Este anexo contempla os pontos considerados essenciais do tema.

Inexiste um consenso sobre calçados adequados, embora várias recomendações já estejam contempladas em documentos científicos, inclusive na versão de 2007 do Consenso Internacional. A seleção de calçados para pacientes diabéticos é considerada uma prescrição e deve envolver critérios clínicos e confecção de acordo com normas padronizadas. A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e o Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) dispõem de dados técnicos para a aprovação de calçados no Brasil. O Departamento de Pé Diabético da SBD elaborou um conjunto de normas técnicas, com base em conceitos globais mínimos de adequação, para uso de calçados por pacientes com DM (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-alérgica e antibacteriana, passível de absorção do 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, com espessura mínima de 20 mm;

- Contraforte rígido e prolongado: para acomodar e ajustar o retopé, prevenindo atrito no calcâneo e/ou no 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 de 2 cm;
- Rigidez no médio pé;
- Fixação no calcanhar.

A fim de facilitar a aquisição para uso por pacientes com PSP e/ou DAP e/ou deformidades e passado de úlceras (riscos 1, 2 e 3), sugerem-se as seguintes descrições, com base no sistema de seguros de saúde Medicare, dos Estados Unidos da América: calçados ortopédicos e 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.

Leitura recomendada

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 272, de 15 de junho de 2011. Recomendação de realização de procedimentos extracardíacos para diagnóstico de DAP. Brasília, DF: Diário Oficial da União; jun 2006.

Referências bibliográficas

1. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ. The 2015 IWG-DF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus [Internet]. [S.l.]: International Working Group on the Diabetic Foot; 2015. [accessed 2017 Sep 28]. Available from: http://www.iwgdf.org/files/2015/website_development.pdf.
2. Unwin N. The diabetic foot in the developing world. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(Suppl 1):S31-3.
3. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-24.
4. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217-28.
5. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputations: basis for prevention. *Diabetes Care*. 1990;13(5):513-21.
6. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1784-7.
7. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D 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;51(5):747-55.
8. 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;21(5):855-9.
9. Reiber GE, LeMaster JW. Epidemiology and economic impact of foot ulcers. In: Boulton AJ, Cavanagh P, Rayman G, editors. *The foot in diabetes*. 4th ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2006. p. 1-16.
10. Ragnarson T, Apelqvist J. Health economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis*. 2004;39(Suppl 2):S132-9.
11. Pedrosa HC, Leme LAP, Novaes C, Saigg M, Sena F, Gomes EB 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.
12. Rezende KF, Ferraz MB, Malerbi DA, Melo NH, Nunes MP, Pedrosa HC et al. Predicted annual costs for inpatients with diabetes and foot ulcers in a developing country: a simulation of the current situation in Brazil. *Diabet Med*. 2010;27(1):109-12.
 13. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
 14. Tapp R, Shaw J. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Tesfaye S, Boulton AJ, editors. *Diabetic neuropathy*. Oxford: Oxford Diabetes Library; 2009. p. 1-8.
 15. van Schie CH. Neuropathy: mobility and quality of life. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(Suppl 1):S45-51.
 16. Fernando DJ, Masson EA, Veves A, Boulton AJ. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1991;14(1):8-11.
 17. Veves A, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJ. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. *Diabetologia*. 1992;35(7):660-3.
 18. Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético. Consenso Internacional sobre Pé Diabético. Tradução de Ana Claudia de Andrade e Hermelinda Cordeiro Pedrosa. Brasília, DF: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal; 2001.
 19. Jude ED, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes: a review. *Diabet Med*. 2010;27(1):4-14.
 20. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge 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*. 2016;32(Suppl 1):37-44.
 21. Schaper NC. Lessons from Eurodiale. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):21-6.
 22. Pedrosa HC, Tavares FS. As vias para a ulceração. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJ, editores. *Neuropatias e pé diabético*. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2014. p. 144-59.
 23. Schaper NC, Huijberts M, Pickwell K. Neurovascular control and neurogenic inflammation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(Suppl 1):S40-4.
 24. 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(1-6):315-27.
 25. Meerwaldt R, Links TP, Graaff R, Hoogenberg K, Lefrandt JD, Baynes JW et al. Increased accumulation of skin advanced glycation end-products precedes and correlates with clinical manifestation of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2005;48(8):1644-73.
 26. Lapolla A, Piarulli F, Sartore G, Ceriello A, Regazzi E, Reiterano R et al. Advanced glycation end-products and antioxidant status in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. *Diabetes Care*. 2007;30(3):670-8.
 27. 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(9502):2058-61.
 28. Gomes MB, Gianella D, Faria M, Tambascia M, Fonseca RM, Réa R et al. Prevalence of type 2 diabetic patients within the targets of care guidelines in daily clinical practice: a multi-center study in Brazil. *Rev Diabet Stud*. 2006;3(2):73-8.
 29. Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Suppl 1):16-24.
 30. Vileikyte L, Gonzalez J. Reconhecimento e manuseio das questões psicossociais na neuropatia diabética. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJ, editores. *Neuropatias e pé diabético*. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2014. p. 120-43.
 31. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aquila M, Smith DG, Lavery LA et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*. 1999;22(1):157-62.
 32. Pedrosa HC. Neuropatia diabética [Internet]. [S.l.]: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2014-15. [acesso em 28 set 2017]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/014-Diretrizes-SBD-Neuropatia-Diabetica-pg174.pdf>.
 33. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000;23(5):606-11.
 34. 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 Pract*. 2000;49(11 Suppl):S17-29.
 35. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679-85.
 36. Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10 g-monofilaments. *Diabetes Care*. 2000;23(7):984-8.
 37. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J 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;19(5):377-84.
 38. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds: a prospective study. *Diabetes Care*. 1994;17(6):557-60.
 39. Pérez JAM, Vitarella G, Guzmán JR, Pedrosa HC, Rojas N, Braver JD et al. Guías ALAD de pie diabético. *Rev ALAD*. 2010;17(2):73-84.
 40. Patasky Z, Assal JP, Conne P, Vuagnat H, Golay A. Plantar pressure distribution in type 2 diabetic patients without peripheral neuropathy and peripheral vascular disease. *Diabet Med*. 2005;22(6):762-7.
 41. Silvino N, Evanski PM, Waugh TR. The Harris and Beath footprinting mat: diagnostic validity and clinical use. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;(151):265-9.
 42. van Schie CH, Abbott CA, Vileikyte L, Shaw JE, Hollis S, Boulton AJ. A comparative study of the Podotrack, a simple semi-quantitative plantar pressure measuring device, and the optical pedobarograph in the assessment of pressures under the diabetic foot. *Diabet Med*. 1999;16(2):154-9.

43. Boulton AJ. The pathway to ulceration. In: Boulton AJ, Cavanagh O, Rayman G, editors. *The foot in diabetes*. 4th ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2006. p. 51-67.
44. Associação Americana de Diabetes. Guia de bolso para exame dos pés. Tradução de Augusto Pimazoni e Hermelinda Cordeiro Pedrosa. [S.l.]: Sociedade Brasileira de Diabetes [chancela para uso]; 2010.
45. 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.
46. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK 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.
47. Bowering K, Ekoé JM, Kalla TP. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Foot Care*. 2008;S143-53.
48. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(Suppl 1):S3-6.
49. Andros G, Harris RW, Dulawa LB, Oblath RW, Salles-Cunha SX. The need for arteriography in diabetic patients with gangrene and palpable foot pulses. *Arch Surg*. 1984;119(11):1260-3.
50. Pedrosa HC, Tavares SF, Saigg MAC et al. Programa Passo a Passo (Step by Step): fichas clínicas. In: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJ, editores. *Neuropatias e pé diabético*. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2014. p. 144-59.
51. 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.
52. 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. *Pract Diabetes Int*. 2006;23(8):365-9.
53. Young RJ. The organization of diabetic foot care: evidence-based recommendations. In: Boulton AJ, Cavanagh PR, Rayman G, editors. *The foot in diabetes*. 4th ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2006. p. 398-403.
54. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes foot problems: prevention and management of foot problems. Clinical guidelines CG10 [Internet]. London; 2004 Jan [review 2011 Mar; updated by NICE guideline NG19]. [accessed 2017 Sep 28]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG10>.
55. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetic foot problems: inpatient management of diabetic foot problems. Clinical guidelines CG119 [Internet]. London; 2011 Mar [updated by NICE guideline NG19]. [accessed 2017 Sep 28]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG119>.
56. Game FL, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, Price PE et al. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Suppl 1):75-83.

Avaliação e tratamento do diabetes *mellitus* em pacientes com lipodistrofias herdadas e outras formas de resistência à insulina

Introdução

Lipodistrofia constitui um grupo heterogêneo de distúrbios cujo defeito primário reside na ausência total ou parcial de tecido adiposo, o que pode ser de origem congênita ou adquirida. A severidade do fenótipo metabólico acompanha o grau de perda de tecido adiposo, sendo, portanto, mais acentuada na lipodistrofia congênita total.¹

O diagnóstico inclui avaliação clínica do paciente seguida de confirmações metabólicas, como resistência à insulina (com ou sem diabetes), dislipidemia com trigliceridemia significativamente alterada e infiltração de gordura intra-hepática. Considerando que essas são alterações metabólicas encontradas frequentemente em pacientes obesos e/ou diabéticos, a avaliação clínica cuidadosa é essencial para o diagnóstico. Mulheres saudáveis têm maior depósito de tecido adiposo subcutâneo que homens; por esse motivo, o diagnóstico clínico é feito com mais frequência em mulheres, já que a musculatura esquelética evidenciada pela ausência de tecido adiposo chama mais a atenção em indivíduos do sexo feminino, caracterizando um aspecto andrógono.²

Lipodistrofia congênita generalizada

A variante mais conhecida de lipodistrofia congênita total (LCT), reportada inicialmente por congênita generalizada, possui herança autossômica recessiva, e aproximadamente 300 casos estão documentados em literatura, dos quais muitos advêm de aglomerados familiares em que o casamento consanguíneo é bastante comum, como observado em regiões do Nordeste do Brasil.¹ Portadores de LCT são geralmente reconhecidos ao nascimento pela ausência de tecido adiposo e pela musculatura proeminente. As crianças frequentemente apresentam hepatoesplenomegalia e hérnia ou proeminência umbilical; em raras ocasiões, há desenvolvimento de diabetes ainda na infância, manifestação metabólica muito frequente na adolescência e na idade adulta.

Durante a puberdade, os adolescentes exibem evidente acantose *nigricans* e idade óssea avançada; ademais, em função da ausência de gordura subcutânea, estruturas como veias periféricas e tireoide, além da própria musculatura esquelética, são proeminentes. É frequente a incidência de síndrome dos ovários policísticos (SOP) em meninas portadoras da síndrome, as quais também desenvolvem hiperandrogenis-

mo (oligomenorreia ou amenorreia), com ciclos menstruais irregulares e hirsutismo, podendo apresentar hipertrofia clitoriana. Gestações completas e saudáveis são extremamente raras; no entanto, fertilidade é aparentemente preservada em portadores do sexo masculino. A hiperfagia é evidente desde a infância e decorrente das baixas concentrações de leptina sérica, resultante da escassa massa de tecido adiposo, que, em indivíduos saudáveis, promove a secreção desse hormônio, extremamente relevante no balanço energético do organismo.

Na vida adulta, esses indivíduos exibem fenótipo acromegálico (pseudoacromegalia) com aumento evidente de mãos, pés e mandíbula; é importante ressaltar que não se observa aumento da secreção de hormônio do crescimento (*growth hormone*, GH). Alterações ósseas difusas são frequentemente detectadas em análises radiológicas, evidenciando cistos ósseos e osteólise no esqueleto apendicular. Análises com ressonância magnética evidenciam conteúdo anormal no espaço medular dos ossos longos, com ausência parcial de gordura na medula.³

Em decorrência da dislipidemia, em especial da severa hipertrigliceridemia, alterações hepáticas e pancreáticas são precocemente detectadas e evoluem rapidamente para esteatose hepática e pancreatite aguda. A resistência à insulina, evidenciada pela manifestação de acantose *nigricans*, leva à hiperinsulinemia compensatória, o que contribui para a sobrecarga do pâncreas endócrino. Os indivíduos afetados tendem a desenvolver diabetes até a segunda década de vida. De fato, o pâncreas exócrino também sofre alterações importantes diante da sobrecarga lipídica infiltrada nos ácinos pancreáticos, o que contribui para o desenvolvimento e para a progressão da pancreatite aguda, a qual, com a cirrose, é a principal causa de morbidade e mortalidade nos portadores de LCT.⁴

Alterações hepáticas são fatalmente observadas e ocorrem pela falta de capacidade de estocar triglicérides no tecido adiposo, levando ao acúmulo progressivo de gordura ectópica. De fato, há uma forte associação entre metabolismo de carboidratos e gorduras em portadores de LCT, pois a glicose não pode ser armazenada sob a forma de gordura nos depósitos adiposos clássicos, o que resulta em maior depósito de glicose sob a forma de glicogênio no fígado, no músculo esquelético e no músculo cardíaco. O fígado é, certamente, um dos órgãos mais afetados pela hipertrigliceridemia, que pode atingir valores plasmáticos de até 5.000 mg/dL, e as alterações metabólicas vão desde elevadas concentrações de enzimas hepáticas clássicas (alanina aminotransferase [ALT] e aspartato amino-

transferase [AST]) até infiltração lipídica e inflamatória, esteatose e cirrose.¹

Lipodistrofia congênita parcial

A lipodistrofia congênita parcial (LCP) é uma variante genética heterogênea com perda parcial de tecido adiposo, sendo caracterizada pela ausência de gordura nos membros, com um perfil de distribuição de massa adiposa semelhante ao dos portadores da síndrome de Cushing, em que a obesidade central é evidente, em detrimento da ausência de gordura nos membros. Considerando a constelação de variantes genéticas que predispõem à LCP, abordam-se, a seguir, os aspectos clínicos da lipodistrofia familiar parcial (LFP), a variante mais estudada e com dados mais detalhados na literatura, representando clinicamente as demais formas.

Em linhas gerais, o defeito genético da LFP decorre de mutação no gene da lamina, proteína filamentosa que tem como funções a montagem e a manutenção da estabilidade e da estrutura do núcleo celular. Os aspectos moleculares serão descritos adiante.

À semelhança das demais manifestações de lipodistrofia, a LFP é extremamente rara e apresenta formas de herança genética diferenciais, sendo a síndrome de Dunnigan a mais conhecida e descrita em literatura, cuja prevalência é de 1/15 milhões de indivíduos, também com cerca de 300 casos reportados em literatura, nos quais se descreve maior incidência em mulheres, que, em 25% dos casos, apresentam disfunções reprodutivas, SOP, infertilidade e diabetes gestacional. Dentre as múltiplas alterações metabólicas, destacam-se complicações decorrentes da hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e diabetes.⁵

Portadores de LFP apresentam distribuição normal de tecido adiposo durante a infância; na puberdade, porém, o tecido adiposo subcutâneo começa a ficar escasso em membros, glúteos e tronco, e o depósito de gordura acumula-se na face e na região cervical. Exames de imagem demonstram lipoatrofia do tecido adiposo subcutâneo com preservação de gordura intramuscular, intra-abdominal e em medula óssea.⁶

Com a perda progressiva de tecido adiposo periférico, as manifestações metabólicas dos portadores de LFP incluem, além de resistência à insulina severa e dislipidemia, hiperinsulinemia, acantose *nigricans*, diabetes, hipertrigliceridemia e baixas concentrações séricas de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), leptina e adiponectina. Esteatose hepática também é característica da LFP, evoluindo frequentemente para cirrose e aterosclerose prematura. Na variante Dunnigan da LFP, cujo defeito genético reside na mutação da lamina, observam-se também alterações musculares características das distrofias musculares laminopáticas. Em alguns pacientes, evidenciam-se associações entre alterações metabólicas e miopatias ou cardiomiopatias.⁷

Tratamento

O tratamento das lipodistrofias ainda é um desafio, considerando que as terapias disponíveis e aprovadas pelas agências regulatórias promovem apenas cuidados paliati-

vos, agindo marginalmente no tratamento das alterações metabólicas desses indivíduos. A principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com lipodistrofias é a sobrecarga glicêmica e lipídica em tecidos pancreáticos e hepáticos, sendo as complicações decorrentes da pancreatite aguda e da cirrose resultantes de longos períodos de hiperglicemia e esteatose hepática. Nesse cenário, o manejo da glicemia é essencial para a prevenção de complicações associadas ao diabetes, as quais também ganham destaque no acometimento cardiovascular desses indivíduos.

Frequentemente, o controle glicêmico requer o uso de insulina, e esses indivíduos chegam a utilizar mais de 2 UI/kg de insulina. Quanto ao uso de sensibilizadores de insulina, apesar do pouco efeito, a metformina pode ser usada em associação com as tiazolidinedionas (TZDs) particularmente em portadores de LCP que apresentam mutação no receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ , *peroxisome proliferator – activated receptor gamma*).⁸ Há poucas evidências sobre o uso de metformina ou TZDs nos pacientes com lipodistrofia congênita generalizada.

O tratamento da dislipidemia também consiste no difícil controle da hipertrigliceridemia. A orientação nutricional é fundamental para a manutenção de um perfil lipídico mais favorável, já que, em algumas variantes da lipodistrofia, o apetite dos pacientes é voraz em virtude da secreção deficiente de leptina. Nesse sentido, a prescrição de dieta muito pobre em gordura (inferior a 15% do valor energético), sob a forma de gorduras totais, auxilia no controle da dislipidemia, evitando, assim, a hiperquilomicronemia. Em adição, a prática regular de exercícios físicos é de suma importância na melhora da resistência à insulina. Intervenção medicamentosa com estatinas também é frequente, associada quase sempre ao uso de fibratos e altas doses de ácidos graxos da série ômega-3. Os estrógenos, usados em contracepção, SOP ou sintomas pós-menopausa, devem ser evitados, pois exacerbam a hipertrigliceridemia, assim como o consumo de álcool.

Recentemente, o tratamento das lipodistrofias ganhou um grande aliado, a metraleptina. A aprovação das agências regulatórias americana e japonesa foi baseada na sua excelente *performance* em estudos de fases II e III. Consiste em um análogo da leptina humana que apresenta uma metionina adicional na sua porção aminoterminal. Os resultados de estudos clínicos conduzidos até o momento são bastante promissores e corroboram os dados obtidos em modelos animais: melhora evidente de parâmetros metabólicos como glicemia, perfil lipídico, resistência à insulina e hipertrigliceridemia, além de alterações fenotipicamente identificáveis, redução da esteatose e redistribuição do tecido adiposo para áreas antes isentas de gordura.⁹

Outra potencial indicação para a metraleptina é o grupo de lipodistrofias parciais, caso em que, apesar dos valores de leptinemia mais elevados que na lipodistrofia generalizada, a resposta clínica foi comparável à resposta na lipodistrofia generalizada.¹⁰ Possivelmente, novos estudos deverão demonstrar a eficácia da metraleptina em outras situações clínicas, como amenorreia hipotalâmica, esteato-hepatite não alcoólica e lipodistrofia relacionada ao HIV.

Referências bibliográficas

1. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4500-11.
2. Huang-Doran I, Sleight A, Rochford JJ, O'Rahilly S, Savage DB. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol.* 2010;207(3):245-55.
3. Gomes KB, Pardini VC, Fernandes AP. Clinical and molecular aspects of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy (BSCL). *Clin Chim Acta.* 2009;402(1-2):1-6.
4. Garg A. Clinical review: lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-25.
5. Vantyghem MC, Vincent-Desplanques D, Defrance-Faivre F, Capeau J, Fermon C, Valat AS et al. Fertility and obstetrical complications in women with LMNA-related familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2223-9.
6. Garg A, Peshock RM, Fleckenstein JL. Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):170-4.
7. Decaudain A, Vantyghem MC, Guerci B, Hécart AC, Auclair M, Reznik Y et al. New metabolic phenotypes in laminopathies: LMNA mutations in patients with severe metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4835-44.
8. Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes.* 2003;52(4):910-7.
9. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):532-41.
10. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1802-10.

Avaliação e tratamento do paciente com neuropatia: dor e neuropatia autonômica

Introdução

As neuropatias diabéticas (NDs) constituem as complicações crônicas mais prevalentes entre indivíduos com diabetes *mellitus* (DM), afetando mais de 50% dos pacientes. Caracterizam-se pela presença de sintomas e/ou sinais de disfunção dos nervos do sistema nervoso periférico somático e/ou do autonômico em indivíduos com DM. As NDs são consideradas presentes somente após a exclusão de outras causas, tais como as polineuropatias (PNPs) resultantes de doenças metabólicas, sistêmicas, infecciosas, inflamatórias e nutricionais, a intoxicação por agentes industriais, drogas e metais, além das neuropatias hereditárias. Tendo em vista a possibilidade de acometimento de todos os tipos de fibras nervosas, de todas as regiões do organismo, as manifestações clínicas podem ser muito variadas. À medida que progridem, as NDs tornam-se fatores de risco para ulcerações nos pés, amputações e desequilíbrio ao andar, determinando, ainda, manifestações clínicas relacionadas com distúrbios cardiovasculares, da sudorese e dos sistemas geniturinário e gastrointestinal. Assim, podem afetar a qualidade de vida pelas

dores neuropáticas frequentemente associadas, além da possibilidade de morte súbita por arritmias cardíacas. Em fases iniciais, as anormalidades nos nervos periféricos são detectadas somente após testes especiais (nessa fase, as NDs são consideradas subclínicas).¹⁻³

O reconhecimento precoce e o tratamento das NDs são importantes pelos seguintes motivos:

– A ND é um diagnóstico de exclusão; neuropatias não diabéticas podem estar presentes e deverão ser tratadas por medidas específicas;

– O reconhecimento e o tratamento da neuropatia autonômica pode amenizar sintomas, reduzir sequelas e melhorar a qualidade de vida.³⁻⁶

Classificação e manifestações clínicas

A classificação das NDs proposta pela Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA) apresenta-se no Quadro 1.³

Quadro 1. Classificação das NDs.

A. Neuropatia difusa
Polineuropatia somática diabética
Neuropatia primariamente de fibras finas
Neuropatia primariamente de fibras grossas
Neuropatia mista de fibras finas e grossas (mais comum)
Neuropatia autonômica
Cardiovascular
Variabilidade da frequência cardíaca reduzida
Taquicardia de repouso
Hipotensão ortostática
Morte súbita (arritmia maligna)
Gastrointestinal
Gastroparesia diabética
Enteropatia diabética (diarreia)
Hipomotilidade colônica (constipação)
Urogenital
Cistopatia diabética (bexiga neurogênica)
Disfunção erétil
Disfunção sexual feminina
Disfunção sudomotora
Anidrose e hipoidrose distal
Sudorese gustatória
Hipoglicemia sem sintomas
Função pupilar anormal

B. Mononeuropatia (mononeurite múltipla) (formas atípicas)
Isolada craniana ou de nervo periférico (nervo craniano III, ulnar, mediano, femoral, peroneal)
Mononeurite múltipla (se confluyente, pode parecer polineuropatia)
C. Radiculopatia ou polirradiculopatia (formas atípicas)
Neuropatia do plexo radicular (polirradiculopatia lombossacral, amiotrofia proximal motora)
Radiculopatia torácica
Neuropatias não diabéticas (comuns no diabetes)
Paralisias por pressão
Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica
Neuropatia do plexo radicular
Neuropatia aguda dolorosa de fibras finas (induzida por tratamento)

Fonte: Pop-Busui *et al.*; 2017.³

Polineuropatia difusa simétrica

A polineuropatia (PNP) difusa simétrica é a forma mais comum de neuropatia diabética (ND). Tem início insidioso, podendo comprometer apenas fibras finas, apenas fibras grossas ou ser mista (mais frequentemente). A maioria dos pacientes com PNP somática crônica apresenta-se assintomática, mas cerca de 10% dos pacientes podem ter sintomas sensitivos incapacitantes, requerendo tratamento específico.

Embora não apresentem dor em resposta a estímulos nociceptivos, muito frequentemente os pacientes com ND sentem dores neuropáticas, como parestesias ou hiperestesias. Essas dores são descritas como superficiais e semelhantes a uma queimadura, ou como ósseas, profundas e de rasgamento. As dores costumam ser mais intensas à noite, levando à insônia. As câimbras musculares, que têm início distalmente e podem irradiar de modo lento pelas pernas, são de caráter similar ao das que ocorrem em outros distúrbios de perda de inervação muscular e hidreletrolíticos. Inicialmente, a perda de inervação pode estar confinada a fibras nervosas finas, pouco mielinizadas; se a dor trouxe o paciente ao médico, as perdas sensorial e motora aferidas por métodos convencionais podem não ser marcantes. Sintomas dolorosos, na ausência de

déficit neurológico marcado, parecem paradoxais; a dor, contudo, pode significar regeneração nervosa, começando, talvez, antes da degeneração significativa.

Em alguns pacientes com ND, a dor é leve ou não ocorre, aparecendo a PNP como déficit neurológico detectado ao exame físico ou como complicação resultante de alterações neurológicas assintomáticas. O exame clínico geralmente revela déficit sensitivo com distribuição originando-se nas regiões plantares dos pés e direcionando-se para as pernas (distribuição em meias). Por vezes, os sinais de disfunção motora estão presentes, com fraqueza dos músculos menores e reflexos ausentes no tornozelo.³

Neuropatia autonômica do diabetes

A neuropatia autonômica do diabetes (NAD) é, também, muito comum. Em geral, os sintomas aparecem insidiosamente. Em fases iniciais, costumam passar despercebidos, pois não são insistentemente questionados. Os sistemas simpático e parassimpático de diferentes regiões do organismo podem mostrar evidências de déficit, de modo isolado ou em conjunto. A maioria das possíveis manifestações da NAD apresenta-se no Quadro 2.

Quadro 2. Manifestações clínicas da NAD.

Disfunção	Sintomas, sinais e achados diagnósticos
Cardiovascular	Tonturas por hipotensão postural, hipotensão pós-prandial, taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, isquemia miocárdica ou infarto sem dor, complicações nos pés e morte súbita.
Autonômica periférica	Alterações na textura da pele, edema, proeminência venosa, formação de calo, perda das unhas e anormalidades na sudorese dos pés.
Gastrointestinal	Disfagia, dor retroesternal, pirose, gastroparesia, constipação, diarreia e incontinência fecal.
Geniturinária	Disfunção vesical, ejaculação retrógrada, disfunção erétil e dispareunia.
Sudomotora	Anidrose distal e sudorese gustatória.
Resposta pupilar anormal	Visão muito diminuída em ambientes escuros.
Resposta neuroendócrina à hipoglicemia	Menor secreção de glucagon e secreção retardada de adrenalina.

Fonte: elaboração da autora.

Mononeuropatias

As mononeuropatias (mononeurite múltipla) são mais comuns em pacientes idosos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Podem acometer nervos cranianos ou somáticos, como os nervos ulnar, mediano, femoral e lateral cutâneo da coxa. Entre os nervos craniais pode ocorrer comprometimento dos pares cranianos III, VI e VII. O par IV é raramente envolvido.³

Radiculopatias

As radiculoneuropatias podem acarretar dor similar à que ocorre em lesões por herpes-zóster na região torácica (radiculopatia torácica) ou, ainda, comprometer um plexo radicular, como o lombossacral, ou a inervação proximal motora dos membros inferiores (amiotrofia proximal motora). Neuropatia motora proximal (amiotrofia) pode ocorrer como quadro uni ou bilateral. São acompanhadas de dores lancinantes, atrofia muscular local, emagrecimento e fraqueza.³

Em pacientes diabéticos, algumas neuropatias não características do diabetes são mais comuns. As neuropatias focais dos membros muitas vezes têm como fator coadjuvante a compressão nervosa, como a síndrome do túnel do carpo. Uma PNP inflamatória crônica desmielinizante superposta ao DM também pode ocorrer com bastante frequência.³

Diagnóstico

O exame clínico é suficiente para definir a presença de PNP na maioria das vezes. Em pacientes com dor de origem neuropática, decorrente de ND, quando o exame clínico não for positivo, será necessário realizar exames subsidiários para determinar se a dor de etiologia não definida é ou não resultado da presença de ND.

As NDs não podem ser diagnosticadas com base em um único sintoma, sinal ou teste. São necessárias, no mínimo, duas anormalidades, entre sintomas, sinais e, por exemplo, alteração de condução nervosa, bem como testes quantitativos de sensibilidade ou testes autonômicos quantitativos específicos, juntos, para que se possa estabelecer o diagnóstico de ND.¹⁻³

Os escores dos exames clínicos mais utilizados reúnem informações subjetivas e objetivas. Constam de questionários de avaliação de sintomas, além de análise da sensibilidade proprioceptiva, térmica e dolorosa, dos reflexos e, no caso do exame proposto pelo grupo da Universidade de Michigan, das deformidades dos pés.⁴ O questionário traduzido e validado para uso no Brasil foi o descrito por Young, Boulton e MacLeod.^{5,6}

Testes diagnósticos subsidiários de neuropatia somática

Quando o exame clínico não indicar sinais evidentes de neuropatia, testes subsidiários são necessários para definir o diagnóstico.

Eletroneuromiografia

É um teste que têm importante papel na detecção, na caracterização e na avaliação da progressão das diferentes formas de ND.^{2,7} Em estudos de condução nervosa, os nervos sensitivos ou motores são estimulados, com o subsequente registro do potencial de ação sensitivo ou motor. O estudo neurofisiológico avalia adequadamente fibras grossas (mielinizadas). Dos vários parâmetros úteis para definir a presença de ND, geralmente se utilizam a latência, a velocidade de condução e a amplitude. O envolvimento de fibras finas e não mielinizadas, tal como ocorre nas PNP

caracterizadas por dor, não é claramente evidenciado por esse método.

É importante salientar que as alterações presentes nas PNP periféricas, em geral, são inicialmente observadas nos nervos dos membros inferiores, especialmente em suas fibras sensitivas, e que, com a evolução da doença, as alterações se estendem para os membros superiores. À eletromiografia, considera-se portador de PNP diabética o paciente que apresenta alteração da condução (velocidade, amplitude ou latência) em pelo menos dois nervos, excluídas outras causas de PNP.

Testes quantitativos da sensibilidade vibratória

Para obter dados quantitativos sobre a sensibilidade vibratória, os aparelhos Biothesiometer, Vibraton II e Euroesthesiometer podem ser utilizados.

Teste da capacidade de discriminação térmica

Esse teste verifica o comprometimento de fibras finas. O *Thermal Sensitivity Tester* (Sensortek Inc., Clifton, Nova Jersey, Estados Unidos da América) avalia, no paciente, a capacidade de distinguir temperaturas com base em uma escala de graus centígrados. Os resultados correlacionam-se com a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Um teste mais rudimentar é utilizado na prática: solicita-se ao paciente que informe se a temperatura é fria ou morna, tendo como padrão de frio o cabo do martelo de exame neurológico (de metal) e como padrão de morno a parte de borracha.

Teste da capacidade de discriminação da corrente elétrica

Avalia o comprometimento de fibras grossas e finas. Os resultados correlacionam-se com a velocidade de condução nervosa motora e sensitiva e, também, com os limiares de percepção térmica e dolorosa.^{2,3}

Densidade das fibras nervosas intraepidérmicas

Método padronizado para quantificar a ND de pequenas fibras. Os diagnósticos são realizados com uma sonda perfuradora de 3 mm de diâmetro, aplicada em local previamente padronizado, que costuma ser a 10 cm acima do maléolo lateral dos pés. A sonda cutânea usada na biópsia deve ser imediatamente fixada em paraformaldeído e transportada para o laboratório, no qual se realiza a reação imuno-histoquímica para fibras nervosas intraepidérmicas. Geralmente, a reação utiliza um anticorpo primário contra o produto de gene da proteína marcadora axonal 9.5 (*protein gene product*, PGP 9.5).⁸

Microscopia confocal in vivo da córnea humana

Método rápido, não invasivo e preciso que permite a análise quantitativa do plexo do nervo sub-basal da córnea. Pacientes

com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) ou DM2 frequentemente apresentam redução acentuada da densidade dos nervos sub-basais em comparação com córneas saudáveis. Em torno de 50% dos pacientes com DM sem sinais clínicos de PNP apresentam anormalidades do plexo do nervo sub-basal da córnea, demonstrando que alterações corneanas precedem alterações de nervos periféricos detectadas clinicamente.⁹

Testes confirmatórios de neuropatia autonômica cardiovascular

Recomenda-se que pacientes diabéticos propensos a desenvolver neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) sejam submetidos a testes de estresse cardíaco antes de iniciar um programa de exercícios físicos. Se o teste for positivo para NAC, os pacientes devem ser aconselhados, ao promover incrementos de carga, a acreditar no nível de exercício percebido e não na frequência cardíaca (FC). Com esse cuidado, podem-se evitar intensidades de exercício que determinem risco cardiovascular.¹⁰

Taquicardia de repouso

A FC de repouso entre 100 e 130 batimentos por minuto é uma manifestação de fase tardia da doença e reflete aumento relativo do tônus simpático associado a comprometimento vagal. É um sinal não específico de NAC, pois pode estar presente em várias outras condições, tais como anemia, disfunção tireoidiana e doença cardiovascular subjacente (incluindo insuficiência cardíaca, obesidade e baixo condicionamento físico para a prática de exercícios). Uma FC fixa não responsiva a exercícios moderados, estresse ou sono indica quase que completa denervação autonômica cardíaca e sugere NAC grave. Alta FC de repouso é fator de risco independente para mortalidade por todas as causas e para mortalidade cardiovascular em várias coortes prospectivas.^{3,10}

Anormalidades na pressão arterial

Em indivíduos não diabéticos, predomina o tônus vagal, com diminuição do tônus parassimpático à noite, em associação com pressão arterial (PA) noturna reduzida. Em pacientes com NAC por diabetes, esse padrão está alterado, resultando em predominância da atividade do tônus simpático durante o sono com subsequente hipertensão noturna, também conhecida como *non-dipping and reverse dipping*. Esses achados estão relacionados com alta frequência de hipertrofia ventricular esquerda e eventos cardiovasculares sérios, fatais e não fatais, em pacientes diabéticos com NAC.¹⁰

Hipotensão ortostática

Consiste em redução da PA sistólica, de pelo menos 20 mmHg, ou da PA diastólica, de pelo menos 10 mmHg, em 1 a 3 minutos após se assumir posição ortostática. No diabetes, a hipotensão ortostática (HO) ocorre, frequentemente, como consequência de denervação simpática vasomotora eferente, reduzindo a vasoconstrição do leito vascular esplâncnico e periférico.¹⁰

Testes reflexos em neuropatia autonômica cardiovascular

Com base em várias linhas de evidências, o *Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy* concluiu que os testes reflexos cardiovasculares autonômicos (TRCA) são sensíveis, específicos, reprodutíveis, seguros e padronizados, tendo recomendado o seu uso como padrão-ouro para testar a função autonômica clinicamente.²

Testes reflexos cardiovasculares autonômicos

Avaliam mudanças na FC e na PA usando manobras fisiológicas provocativas. Compreendem várias manobras: alterações em intervalos R-R com respiração profunda; medida da arritmia sinusal durante respiração silenciosa, a qual reflete primariamente a função parassimpática; resposta do intervalo R-R à posição ortostática, a qual induz taquicardia reflexamente seguida de bradicardia, sendo mediada pelo nervo vago e pelo barorreflexo; índice de Valsalva, o qual avalia a função cardiovagal em resposta a aumento padronizado da pressão intratorácica (manobra de Valsalva); HO, que avalia a resposta da PA ao ortostatismo e a força muscular sustentada isométrica. As duas últimas manobras fornecem dados sobre a função simpática, embora a resposta da PA à força isométrica muscular sustentada venha sendo considerada apenas em pesquisa.^{10,11}

A ADA tem proposto que pelo menos três testes cardiovasculares sejam utilizados para o diagnóstico de NAD. Os testes devem ser padronizados e realizados nas mesmas condições, uma vez que as respostas variam conforme horário, condição metabólica e ingestão de café, uso de insulina, tabaco, drogas de efeito cardiovascular etc.^{10,11}

Métodos que avaliam o ritmo circadiano da frequência cardíaca e da pressão arterial e análise espectral

Indivíduos diabéticos com NAD apresentam perda progressiva do padrão normal da FC de 24 horas, com prejuízo da variação normal da FC diurna e maior FC ao acordar e durante o sono. Cerca de 50% dos pacientes com testes clássicos inalterados demonstraram ritmo circadiano da FC alterado, o que sugere que esse teste é mais sensível à detecção de dano parassimpático precoce.

Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca

A diminuição da VFC é o achado mais precoce indicador de NAC, geralmente ocorrendo em pacientes assintomáticos. Em indivíduos normais, o alto grau de variabilidade entre batimentos, aumentando na inspiração e diminuindo na expiração, dá-se pela influência direta de estímulos simpáticos e parassimpáticos.¹⁰

Técnicas de imagem em neuropatia autonômica cardiovascular

A avaliação cintilográfica quantitativa da inervação do coração humano é possível por meio de tomografia de emissão

positrônica (*positron emission tomography*, PET) e de cintilografia com os seguintes radiotraçadores: [¹²³I]metaiodobenzilguanidina (MIBG), [¹¹C]meta-hidroxiefedrina (HED), 6-[¹⁸F]dopamina e [¹¹C]epinefrina. Déficits de retenção no ventrículo esquerdo com [¹²³I]MIBG e [¹¹C]HED têm sido identificados em 40% dos pacientes com DM1 e DM2 sem testes de reflexos cardiovasculares anormais.

Quando da aplicação de [¹¹C]HED/PET, indivíduos com NAD leve apresentam defeitos de captação apenas na parede inferior distal do ventrículo esquerdo, enquanto os neuropatas graves têm envolvimento, também, de paredes anterolaterais e inferiores, com aumento da captação de [¹¹C]HED nos segmentos miocárdicos proximais, sugerindo hiperinervação simpática nessa região.^{10,12}

Sensibilidade barorreflexa

A técnica avalia a capacidade reflexa de aumento da atividade vagal e redução da atividade simpática em resposta a aumento súbito da PA. O aumento da PA reduz o estímulo de nervos eferentes simpáticos cardíacos e vasculares, resultando em rápida diminuição da FC e da PA.

Atividade nervosa simpática muscular

Técnica baseada no registro da atividade elétrica emitida por músculo esquelético (peroneal, tibial ou radial) em repouso ou em resposta a manobras, via microeletrodos inseridos em um fascículo de nervo simpático distal da pele ou da musculatura (microneurografia), com identificação das respostas simpáticas (picos). O teste da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) não é indicado para avaliação autonômica de rotina.¹⁰

Teste head-up tilt table

A ferramenta *head-up tilt table* (HUTT) investiga a existência de NAC ou a predisposição para síncope mediada pelo sistema nervoso autonômico (vasovagal) por variações nos estímulos que chegam ao coração, avaliados pelas alterações dos intervalos R-R provocadas pelas rápidas variações posturais durante o teste.^{10,13}

Tratamento

Polineuropatias somáticas

Tratamentos orientados para a patogênese e fatores de risco das neuropatias diabéticas somáticas

Nenhum tratamento demonstrou, em ensaios clínicos randomizados, recuperação total da função das fibras nervosas lesionadas, mas existem estratégias para diminuir a gravidade da neuropatia. De acordo com vários ensaios, incluindo o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), pequeno número de pacientes com DM1 que receberam tratamento

intensivo desenvolveu PNP, em comparação com o grupo que recebeu tratamento convencional; no seguimento do DCCT, o protocolo *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) também demonstrou efeito importante do controle glicêmico sobre a progressão da NAD. Desse modo, o controle metabólico estrito continuado, e iniciado precocemente, ainda é, sem dúvida, a melhor opção para prevenção e tratamento da ND em pacientes com DM1 (A).¹⁴

Em pacientes com DM2, conforme o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) e outros trabalhos, verificou-se progressão diminuída da neuropatia associada ao controle glicêmico apenas em alguns ensaios clínicos,¹⁴ o que tem motivado a avaliação de fatores associados e de risco para progressão da ND nesses pacientes. Dentre os fatores relacionados com PNP, foram identificados maior peso corporal, aumento dos níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e de triglicérides, maior altura e idade, além de níveis menores de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c); para maior risco de progressão, foram observados aumento do peso corporal e dos níveis séricos de triglicérides, os quais, se modificados, também poderiam evitar a ocorrência e/ou a evolução de neuropatia (B).^{1,2,14}

Em um estudo da Universidade de Utah que incluiu indivíduos com DM2, a presença de neuropatia foi avaliada entre os participantes de um programa de exercícios físicos, sendo observada regeneração de fibras nervosas nos pacientes que se adequaram à proposta, em comparação com os controles. Em outro estudo sobre história natural, denominado *Impaired Glucose Tolerance Causes Neuropathy* (IGTN), os pacientes que perdiam peso e/ou aumentavam a atividade física, com concomitante melhora do controle metabólico, tiveram menor progressão da neuropatia, avaliada pela densidade de fibras nervosas intraepidérmicas.^{15,16} Em pacientes com pré-diabetes, é provável, então, que mudanças no estilo de vida não só determinem a menor ocorrência de casos de diabetes, mas também previnam a progressão da ND e, talvez, de outras complicações (B).^{15,16}

Em outro estudo, com o uso de lisinopril, verificou-se efeito benéfico na evolução da ND dolorosa. Com o objetivo de controlar a PA e evitar a evolução da nefropatia e ND, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou os bloqueadores do receptor da angiotensina são uma boa opção terapêutica, podendo também reduzir, aparentemente, os riscos de agravo da descompensação do DM e da ND (B).¹⁶⁻¹⁹

O estresse oxidativo aumentado em vasos e nervos parece ter papel na patogênese da neuropatia. Um potente antioxidante, o ácido α -lipoico, preparado como ácido tióctico, pode diminuir os sintomas e modificar a história natural da PNP diabética, tanto em testes de condução nervosa como em testes autonômicos (B).¹⁵

Terapia orientada para o controle da dor neuropática na neuropatia diabética somática

Controlar a dor constitui uma das tarefas mais difíceis no tratamento da ND. O uso de medicamentos deve ser acompanhado de cuidados gerais. Entre as recomendações gerais para o manejo da dor, é preciso excluir as causas não diabéticas de neuropatia com dor, sendo algumas apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3. Causas não diabéticas que devem ser excluídas para manejo da dor.

Doenças metabólicas, sistêmicas, infecciosas e inflamatórias	Metabólicas: doenças tireoidiana e renal; sistêmicas: vasculite sistêmica, vasculite não sistêmica, disproteinemias e amiloidose; infecciosas: HIV, hepatite B, doença de Lyme e hanseníase; inflamatórias: polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica.
Aspectos nutricionais	Deficiência de vitamina B12, pós-gastroplastia e deficiência de piridoxina, tiamina e tocoferol.
Intoxicação	Intoxicação por agentes industriais (acrilamida, organofosforados etc.), por drogas (álcool, amiodarona, colchicina, dapsona, alcaloides da vinca, platina, taxol etc.) e por metais (arsênico e mercúrio).
Hereditariedade	Causas hereditárias motora, sensitiva e autonômica.

Fonte: adaptado de Pop-Busui *et al.*; 2017.³

Medidas gerais

É importante oferecer ao paciente suporte psicológico, bem como orientá-lo sobre medidas práticas (exemplo: impedir o contato da costura das roupas com a pele hiperestésica). Aparentemente, pode-se diminuir a queixa de hiperestesia cutânea se o paciente utilizar tecidos finos e pouco ásperos, como o cetim, diretamente sobre a pele, além de manter as costuras na parte externa das roupas, para não haver pressão sobre a pele; roupas com mínimas emendas de tecidos e fios pouco ásperos também são auxiliares.

Fármacos

Quando o paciente solicita ao médico especialista medidas para o controle da dor, os medicamentos a serem indicados devem ter grau de recomendação A ou B para dor neuropática, os quais estão apresentados a seguir. Para a escolha, é importante considerar comorbidades, eventos adversos potenciais, interação com outras drogas e custos. Nesse contexto, é possível escolher fármacos de três classes como primeira escolha de tratamento: ligantes da subunidade α_2 - δ dos canais de cálcio, inibidores da recaptção de serotonina e de norepinefrina e antidepressivos tricíclicos.

Ligantes da subunidade α_2 - δ dos canais de cálcio

Pregabalina

Liga-se a canais de cálcio e inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios. A dose recomendada é de 300 a 600 mg/dia; os efeitos adversos são sonolência, tonturas e ganho de peso. A dosagem deve ser ajustada caso haja insuficiência renal (A).

Gabapentina

Afeta a síntese e a liberação de ácido γ -aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*, GABA), além de alterar a secreção de neurotransmissores e os níveis sanguíneos de serotonina. A dose recomendada é de 900 a 3.600 mg/dia; os efeitos adversos são sonolência, tonturas, ganho de peso e, ocasionalmente, edema periférico. A dosagem deve ser ajustada se houver insuficiência renal. Resultados positivos não ocorreram em ensaios clínicos, alguns dos quais não foram publicados (B).³

Inibidores da recaptção de serotonina e de norepinefrina

Duloxetina

Inibe a recaptção balanceada de serotonina e de norepinefrina. A dose recomendada é de 60 a 120 mg/dia; os efeitos adversos são náuseas, sonolência, cefaleia e tonturas.⁷ Há risco de síndrome serotoninérgica com o uso simultâneo de inibidores da monoaminoxidase (MAO). Não se recomenda o uso com antidepressivos tricíclicos ou por pacientes que tenham doença renal em estágio final ou insuficiência hepática (A).

Venlafaxina

Inibe a recaptção de serotonina e de noradrenalina. A dose recomendada é de 75 a 225 mg/dia; os efeitos adversos são náuseas, sonolência e cefaleia. Há risco de síndrome serotoninérgica com o uso simultâneo de inibidores da MAO. Foram publicadas duas evidências favoráveis a seu uso, mas o nível de evidências com duloxetina é maior (B).

Antidepressivos tricíclicos

Amitriptilina

Inibe a recaptção de serotonina e de noradrenalina. A dose recomendada é de 25 a 100 mg/dia; os efeitos adversos são aqueles anticolinérgicos, além de sedação e alterações da condução cardíaca. Há risco de síndrome serotoninérgica com o uso simultâneo de inibidores da MAO. Deve-se usar com muita cautela em pacientes idosos (B).

Outros fármacos

Tramadol

É um analgésico de ação central com mecanismo de ação monoaminérgico e opioide. Tem menor potencial de abuso se comparado a outros opioides. A dose é de 50 a 100 mg a cada 4 a 6 horas; os efeitos adversos são sonolência, tonturas e cefaleia. Pode diminuir a ocorrência de convulsão. Ocorre síndrome de abstinência com a descontinuação abrupta. Não deve ser usado com agentes serotoninérgicos. Foi testado em dois grandes estudos multicêntricos (B).

Oxicodona de liberação controlada

Como todos os opioides, não é recomendada como agente de primeira, segunda ou terceira linha. Pode propiciar analgesia adicional naqueles pacientes em tratamento com ligantes da subunidade $\alpha 2$ - δ dos canais de cálcio (B).

Ácido tióctico

É um antioxidante. A dose recomendada é de 600 a 1.200 mg/dia; os efeitos adversos são náuseas e vômitos. Em pacientes que podem estar predispostos a hipoglicemia, pode ser necessário diminuir a dose do hipoglicemiante utilizado para evitar crises hipoglicêmicas. Pela baixa ocorrência de efeitos colaterais, pode ser a primeira escolha terapêutica. Se não for suficiente, outros fármacos podem ser associados ou utilizados em substituição.

Em metanálise de todos os ensaios duplos-cegos, controlados por placebo, que utilizaram ácido tióctico (AT) (716 pacientes tratados com AT e 542, com placebo), tendo-se o *Total Symptom Score* como desfecho primário e o *Neuropathic Impairment Score* (NIS) de membros inferiores como desfecho secundário, o AT resultou em alta taxa de resposta com melhora ($p < 0.05$), sem diferenças nos eventos adversos. Assim, o AT na dose de 600 mg/dia por via endovenosa (durante 3 semanas) e na dose de 1.200 mg por via oral parece ser eficaz e seguro, com melhora dos sintomas neuropáticos positivos e diminuição dos déficits neuropáticos em pacientes com neuropatia diabética sintomática (B).²⁰

Tratamento da neuropatia autonômica do diabetes

Controle glicêmico e dos fatores de risco

Tratamento intensivo reduz a incidência de NAC (53%, conforme o DCCT).^{3,20} Durante o protocolo EDIC, a NAC progrediu substancialmente em ambos os grupos de tratamento primário, mas a prevalência e a incidência de NAC permaneceram significativamente mais baixas no grupo anteriormente intensivo em relação ao convencional, sugerindo que o tratamento intensivo do DM1 deva ser iniciado o mais breve possível (A).²¹

No DM2, os efeitos do controle glicêmico são menos conclusivos, embora se possa argumentar sobre as medidas de desfecho utilizadas, as quais, nos ensaios clínicos realizados, não foram muito sensíveis.¹⁰ Com base no STENO 2, um estudo com controle intensivo multifatorial para risco cardiovascular, que teve como alvos glicemia, PA, lipídios, tabagismo e outros fatores ligados a estilo de vida, recomenda-se o controle dos múltiplos fatores de risco, incluindo glicemia (B).³

Estudo em pacientes com mínimas anormalidades glicêmicas avaliou o efeito de treinamentos físicos aeróbicos supervisionados, do tipo *endurance*, associados a alterações de dieta, sendo observadas perda ponderal e melhora da VFC.

No *Diabetes Prevention Program*, índices de melhora da NAC ocorreram no braço de modificação do estilo de vida, em comparação com o uso de placebo e metformina. Perda ponderal em pacientes obesos também é acompanhada de melhora no desempenho da função cardiovascular autonômica (C).³

Terapias que atuam nas vias patogênicas e na modulação do tônus autonômico

São limitadas as evidências sobre os efeitos de agentes que atuam nas vias envolvidas na patogênese do desenvolvimento da NAC. Ensaios controlados, randomizados e em fase II têm mostrado efeitos favoráveis na VFC quando utilizados o antioxidante ácido α -lipoico, a vitamina E e o peptídeo C.^{3,10} Estudos futuros serão necessários para confirmar esses achados, bem como para revelar outros tratamentos potencialmente efetivos que atuem nos mecanismos relacionados com a patogênese.

Várias drogas podem afetar adversamente o tônus autonômico por reduzir a VFC, com consequente efeito potencial pró-arrítmico.^{3,10} Apesar disso, aumento da VFC tem sido descrito – com algumas controvérsias – em pacientes diabéticos que recebem inibidores da ECA, bloqueadores do receptor da angiotensina II tipo 1, β -bloqueadores cardioseletivos sem atividade simpatomimética intrínseca (como metoprolol, nebivolol e bisoprolol), digoxina e verapamil.^{3,10} Alguns estudos têm proposto o uso de β -bloqueadores cardioseletivos para tratar taquicardia de repouso relacionada com NAC, mas, até o momento, não existem evidências claras sobre a sua eficácia.

Tratamento sintomático da hipotensão ortostática

Aspectos gerais

O tratamento da HO é requerido, em geral, somente quando os pacientes são sintomáticos. O objetivo terapêutico é minimizar os sintomas posturais em vez de restaurar a normotensão. Em casos graves, o tratamento confere grande desafio ao clínico, sendo a taxa de sucesso dependente de medidas não farmacológicas (encorajamento de atividade física e reposição do volume de sais e fluidos) e farmacológicas, as segundas descritas a seguir.

Midodrina

Trata-se de um agonista periférico seletivo adrenorreceptor α -1. Sua ação em arteríolas e veias aumenta a resistência periférica total. Tem eficácia documentada no tratamento da HO,³ sendo o único agente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) com essa finalidade. As doses recomendadas vão de 2,5 a 10 mg, três a quatro vezes ao dia, sendo a primeira dose administrada antes de o paciente levantar-se, evitando-se utilizá-la antes de deitar-se. Os principais efeitos colaterais incluem piloereção, prurido, parestesias, hipertensão supina e retenção urinária (C).

Fludrocortisona

É um mineralocorticoide sintético de ação prolongada que inclui expansão plasmática, com aumento da sensibilidade dos vasos sanguíneos às catecolaminas circulantes.¹⁰ Os efeitos ocorrem em 1 a 2 semanas, com doses de 0,05 mg ao dormir, podendo-se titular a dose para 0,2 mg/dia. Efeitos colaterais podem ser hipertensão supina, hipocalcemia, hipomagnesemia, insuficiência cardíaca congestiva e edema periférico. É necessário cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, para prevenir sobrecarga de volume (C).

Eritropoetina

Esse fármaco pode melhorar a PA na posição ortostática em pacientes com HO. Os possíveis mecanismos de ação incluem aumento da massa de células vermelhas e do volume sanguíneo central, correção da anemia normocrômica e normocítica que frequentemente acompanha a NAC, alterações na viscosidade sanguínea e efeito neuro-humoral na parede vascular e na regulação do tônus vascular. Pode ser utilizado em pacientes diabéticos com HO e que apresentem níveis de hemoglobina abaixo de 11 g/dL, por via subcutânea ou intravenosa, em doses de 25 a 75 U/kg, três vezes por semana, até que a hemoglobina atinja o alvo de 12 g/dL, seguidas de doses mais baixas, de manutenção. O risco de eventos cardiovasculares sérios deve ser considerado (C).¹⁰

Análogos da somatostatina

Esses análogos podem atenuar a queda da PA pós-prandial e reduzir a HO por falha autonômica. O mecanismo de ação inclui efeito local na vasculatura esplâncnica pela inibição da liberação de peptídeos vasoativos, aumento do débito cardíaco e aumento da resistência vascular do antebraço e da região esplâncnica. Geralmente, 25 a 200 µg/dia de octreotida são administrados por via subcutânea em doses divididas a cada 8 horas. Preparações *depot* de longa duração podem ser utilizadas, na dose de 20 a 30 mg por via intramuscular, uma vez ao mês. Um efeito colateral importante é a hipertensão arterial grave (C).

Citrato de cafeína

Consiste em uma metilxantina com efeitos pressóricos bem estabelecidos, primariamente pelo bloqueio de receptores vasodilatadores da adenosina. Pode melhorar a HO e atenuar a hipertensão pós-prandial. As doses recomendadas são de 100 a 250 mg por via oral, três vezes ao dia (dose expressa como cafeína anidra). Pode ser administrada em comprimidos ou bebida cafeinada. Taquifilaxia é descrita com o uso continuado de cafeína (C).

As doses recomendadas são de 100 a 250 mg por via oral, três vezes ao dia (dose expressa como cafeína anidra). Pode ser administrada em comprimidos ou bebida cafeinada. Taquifilaxia é descrita com o uso continuado de cafeína (C).

Tratamento de outras manifestações da neuropatia autonômica do diabetes

O tratamento da NAD periférica deve ser voltado primariamente aos cuidados dos pés. Recomenda-se suspensão de medicamentos que possam agravar os sintomas, bem como elevação dos pés ao sentar, uso de meias elásticas, uso de diuréticos para o edema e rastreamento do paciente para doença cardiovascular. Bifosfonados podem ser utilizados para o manejo agudo do pé de Charcot (D).³

Gastroparesia e enteropatia

Além de dieta, pode-se considerar a administração de metoclopramida ou domperidona (antagonistas da dopamina) e de eritromicina endovenosa ou oral para aumentar o esvaziamento gástrico (D).³

A enteropatia, por levar a manifestações clínicas muito variadas, tem tratamento bem diversificado. Pode incluir desde loperamida (para casos de motilidade aberrante) a antibióticos de amplo espectro (para casos de supercrescimento bacteriano). Drogas que provocam o amolecimento das fezes são eficazes na constipação (o aumento das fibras da dieta pode exacerbar a constipação). Alguns pacientes com diarreia intratável podem responder à octreotida (D).³

Neuropatia do trato geniturinário

As anormalidades autonômicas do trato geniturinário podem resultar em infecções recorrentes do trato urinário, com incontinência por transbordamento e jato urinário fraco. Recomenda-se, para estimular o controle voluntário das micções (horários predefinidos), a realização de manobra de Credé. Também se pode administrar betanecol (10 a 30 mg, três vezes ao dia). Em casos mais avançados, é necessária sondagem vesical intermitente ou até ressecção do esfíncter interno da bexiga (D).^{3,10}

O tratamento sintomático da disfunção sexual feminina relacionada com NAD é realizado com cremes lubrificantes vaginais e estrógenos. No caso dos homens, muitos respondem ao tratamento com inibidores da 5-fosfodiesterase (D).^{3,10}

Referências bibliográficas

1. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. *Diabetes Care*. 1988;11(7):592-7.
2. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):620-8.
3. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
4. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW et al. Use of the Michigan neuropathy screening ins-

- trument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med.* 2012;29(7):937-44.
5. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150-4.
 6. Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M, Appolinário JC, Ellinger VC, Coutinho WF et al. Translation into Portuguese and assessment of the reliability of a scale for the diagnosis of diabetic distal polyneuropathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(6):944-50.
 7. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology.* 1997;49(1):229-39.
 8. Pereira MP, Mühl S, Pogatzki-Zahn EM, Agelopoulos K, Ständer S. Intraepidermal nerve fiber density: diagnostic and therapeutic relevance in the management of chronic pruritus: a review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(4):509-17.
 9. Wang EF, Misra SL, Patel DV. In vivo confocal microscopy of the human cornea in the assessment of peripheral neuropathy and systemic diseases. *Biomed Res Int.* 2015;2015:951081.
 10. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care.* 2010;33(2):434-41.
 11. Neumann C, Schmid H. Relationship between the degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res.* 1995;28(7):751-7.
 12. Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(12):2368-74.
 13. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553-79.
 14. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol.* 2012;25(5):536-41.
 15. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 2):S414-9.
 16. Zilliox L, Russell JW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13(2):143-59.
 17. Bril V. Treatments for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(Suppl 2):22-7.
 18. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):521-34.
 19. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):665-77.
 20. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the oxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004 Feb;21(2):114-21.
 21. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation.* 2009;119(22):2886-93.

Avaliação e manejo da retinopatia no diabetes *mellitus*

Introdução

Retinopatia diabética (RD) é uma das principais causas de perda visual irreversível no mundo, considerada a maior causa de cegueira na população entre 16 e 64 anos.

Quanto maior o tempo de evolução do diabetes *mellitus* (DM), maior o risco de RD, sendo encontrada em mais de 90% dos pacientes com DM tipo 1 e em 60% daqueles com DM tipo 2, após 20 anos de doença sistêmica. A gravidade da retinopatia aumenta com controle glicêmico inadequado e de acordo com o tempo de doença.

Epidemiologia

RD é uma complicação neurovascular específica do diabetes. Estima-se que existam 415 milhões de pessoas com diabetes no mundo e 93 milhões de indivíduos com algum grau de RD, e 1/3 dessa população necessita de algum tratamento. Outros trabalhos estimam que a RD afete cerca de 35 a 40% dos pacientes com DM, ou seja, aproximadamente 4 milhões de pessoas no Brasil.

Edema macular diabético (EMD) é a principal alteração responsável por perda irreversível de acuidade visual, tendo prevalência de 7%. Catarata, glaucoma e outras patologias oculares também são frequentes e precoces em indivíduos com diabetes.

Diagnóstico

A doença passa por um período assintomático no qual se deve proceder ao diagnóstico e ao tratamento com o objetivo de evitar alterações irreversíveis. São recomendados exames periódicos e rastreamento de doenças oculares por médico oftalmologista, já que diagnóstico e tratamento precoces proporcionam melhores resultados visuais, menor custo econômico e social, além de melhor prognóstico em longo prazo.

Em pacientes com diabetes tipo 2, a avaliação oftalmológica deve ser realizada imediatamente após o diagnóstico. Já naqueles com diabetes tipo 1, recomenda-se começar as avaliações após 3 a 5 anos do início do diabetes ou depois do início da puberdade. Os principais sintomas são vistas embaçadas, perda de visão e distorção das imagens, entretanto os pacientes podem ser assintomáticos.

Exame oftalmológico completo deve ser realizado em todos os pacientes diabéticos por médico oftalmologista especializado, para verificação da melhor acuidade visual corrigida e realização de mapeamento de retina sob midríase medicamentosa por oftalmoscopia binocular indireta, biomicroscopia em lâmpada de fenda e tonometria.

As avaliações devem ser regulares, de acordo com o tipo e a gravidade das alterações retinianas de cada paciente. Gestação, puberdade e melhora rápida do controle glicêmico, em alguns pacientes cronicamente mal controlados, podem acelerar a evolução da RD e do edema macular.

Quadro 1. Recomendações e evidências.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 devem iniciar avaliação oftalmológica após a puberdade ou ao completar 5 anos de doença.	B
Em pacientes adultos com diabetes tipo 1, deve-se iniciar avaliação oftalmológica após 5 anos de doença.	B
Em pacientes com diabetes tipo 2, a avaliação oftalmológica deve ser feita logo após o diagnóstico de diabetes.	A
O intervalo entre exames é anual, podendo ser menor, dependendo do grau de retinopatia ou maculopatia encontrado.	A
Durante a gravidez, os exames devem ser trimestrais ou a critério do oftalmologista.	B
Pacientes com perda de visão devem ser encaminhados ao oftalmologista com urgência.	B
O ácido acetilsalicílico não parece interferir na progressão da RD.	B
Pacientes cronicamente mal controlados devem ser acompanhados de modo rigoroso por oftalmologista caso apresentem melhora rápida do controle glicêmico, como observado em gestação, pós-cirurgia bariátrica, troca de tratamento por bomba de insulina e após transplante de pâncreas.	C

RD: retinopatia diabética.

Apresentações clínicas

Quadro 2. Classificação da RD.

Ausência de retinopatia
Retinopatia diabética não proliferativa – Retinopatia diabética não proliferativa leve: somente microaneurismas; – Retinopatia diabética não proliferativa moderada: microaneurismas + outras alterações que não caracterizem retinopatia severa; – Retinopatia diabética não proliferativa severa: qualquer uma das três alterações: • Hemorragias nos quatro quadrantes da retina; • Dilatações venosas em um quadrante; • Alterações vasculares intrarretinianas em um quadrante. – Retinopatia diabética não proliferativa muito severa: presença de duas das três alterações do quadro de retinopatia diabética não proliferativa severa.
Retinopatia diabética proliferativa Presença de neovascularização: no disco óptico ou na retina; hemorragia vítrea.

Edema macular diabético

A presença e a gravidade do EMD não estão relacionadas diretamente com o grau da RD, podendo estar associadas a qualquer estágio da doença e evoluir de forma independente. Pacientes com RD leve podem ter EMD com importante diminuição de visão, enquanto pacientes com RD proliferativa e hemorragia vítrea podem apresentar boa acuidade visual sem EMD, o que torna mandatória a avaliação oftalmológica regular.

Exames complementares

A indicação de exames é determinada por médico oftalmologista, de acordo com a gravidade das alterações retinianas presentes e o tratamento de cada paciente. Os mais comumente utilizados são:

- Retinografia simples (código CBHPM [Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos]: 41301315);
- Angiofluoresceinografia da retina (código CBHPM: 41301013);
- Tomografia de coerência óptica da retina (código CBHPM: 41501144);
- Ultrassonografia.

Tratamento

Quadro 3. Recomendações e evidências.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Deve-se otimizar o controle glicêmico para reduzir o risco e a progressão da RD.	A
Deve-se otimizar o controle da hipertensão arterial ($\leq 140 \times 90$ mmHg) e da dislipidemia para reduzir o risco e a progressão da RD.	A

RD: retinopatia diabética.

De acordo com o estágio da doença, o tratamento pode ser realizado com um ou mais dos seguintes métodos: fotocoagulação a laser, farmacomodulação com antiangiogênico, infusão intravítrea de medicamento anti-inflamatório, implante intravítrea de polímero farmacológico de liberação controlada e cirurgia vitreoretiniana (vitrectomia via *pars plana*, *endolaser*/endodiatermia, membranectomia, troca fluido-gasosa, infusão de gás expander e implante de silicone intravítrea).

Essas modalidades terapêuticas dispõem de ampla sustentação científica na literatura médica. Sua utilização acarreta redução significativa do risco de perda visual grave e de cegueira, além de proporcionar ganhos de acuidade visual em parcela significativa dos pacientes. Os tratamentos serão aplicados quantas vezes forem necessários ao longo do acompanhamento do paciente, até que se atinja o controle da RD.

O controle da doença é avaliado pela acuidade visual, pelo estadiamento da classificação da RD e pela análise dos exames complementares: retinografia simples, retinografia fluorescente e tomografia de coerência óptica da retina. Há necessidade de repetir os exames complementares múltiplas vezes durante o acompanhamento do paciente, de acordo com a indicação médica.

Fotocoagulação a laser

Essa técnica pode ser indicada no tratamento da RD nas seguintes situações:

- RD proliferativa;
- RD proliferativa de alto risco;
- Presença de neovascularização da íris ou do ângulo da câmara anterior;
- Retinopatia diabética não proliferativa muito severa (onde há risco iminente de neovascularização do disco, da retina, da íris ou do ângulo da câmara anterior, especialmente quando acompanhamento adequado não é possível por qualquer motivo);
- Hemorragia vítrea parcial, onde ainda é possível enxergar a retina, ainda que parcialmente;
- Descolamento de retina por tração que não tenha atingido a mácula;
- Edema macular focal.

Possíveis **efeitos adversos**: os principais são: redução do campo visual e alteração na adaptação claro/escuro.

Farmacomodulação com antiangiogênico

Essa técnica pode ser utilizada no tratamento da RD nas seguintes situações:

- Edema macular diabético;
- RD proliferativa sem descolamento tradicional de retina;
- Presença de neovascularização da íris ou do ângulo da câmara anterior;
- Hemorragia vítrea sem descolamento tradicional de retina.

Essa técnica pode servir, ainda, como adjuvante pré, intra e pós-operatório da realização de vitrectomia.

Possíveis **efeitos adversos**: o principal efeito adverso é a ocorrência de infecção ocular, embora seja uma situação considerada mui-

to infrequente; outros possíveis efeitos adversos são aumento da pressão intraocular, formação de catarata, hemorragia intraocular e descolamento de retina, todos sendo de ocorrência muito baixa.

Implante intravítreo de polímero farmacológico de liberação controlada

O implante intravítreo de polímero farmacológico com liberação controlada de corticosteroide (dexametasona) é empregado no tratamento da RD quando da presença de edema de mácula refratário ao uso de antiangiogênicos ou como primeira escolha ou em olhos já previamente vitrectomizados.

Possíveis **efeitos adversos**: os principais efeitos adversos são: aumento da pressão intraocular, formação de catarata; outros possíveis efeitos adversos são: ocorrência de infecção ocular, hemorragia intraocular e descolamento de retina, todos sendo de ocorrência muito baixa.

Tratamento cirúrgico

Casos mais graves devem ser abordados por técnica cirúrgica de vitrectomia via *pars plana*, cujas principais indicações na RD são:

- Hemorragia vítrea importante, persistente ou recorrente;
- Descolamentos tracionais da retina ou próximos da região macular;
- Descolamento de retina com defeito retiniano;
- Descolamento de retina misto;
- Membrana epirretiniana;
- Tração vitreomacular ou no nervo óptico e outras alterações da interface vitreoretiniana.

A associação de tratamento farmacológico intravítreo e tratamento cirúrgico melhora muito os resultados, ficando ela a critério do médico oftalmologista. Essa associação pode ser necessária antes do procedimento cirúrgico, durante ele ou no período de acompanhamento subsequente.

Quadro 4. Acompanhamento oftalmológico.

Diagnóstico	Acompanhamento oftalmológico
Ausência de RD	Anual
RD não proliferativa leve	Anual
RD não proliferativa leve	Anual
RD não proliferativa moderada	Semestral
RD não proliferativa severa	Trimestral
RD proliferativa	Trimestral
Ausência de edema macular	Anual
Edema macular não clinicamente significativo	Semestral
Edema macular clinicamente significativo	Mensal/trimestral

RD: retinopatia diabética.

Acompanhamento clínico do paciente com retinopatia diabética

No tratamento de pacientes com RD, é importante a interação entre o oftalmologista e o médico endocrinologista que realiza o acompanhamento clínico, uma vez que a evolução da retinopatia depende, em parte, do controle glicêmico e da adequada abordagem de outros fatores de risco modificáveis.

Vários são os fatores que interferem na evolução da RD (Quadro 5), sendo a duração do diabetes e a qualidade do controle glicêmico os que apresentam maior correlação com a prevalência e a gravidade da retinopatia. A história familiar de diabetes, independentemente do tipo, também se relaciona com maior incidência e gravidade da retinopatia. Ademais, puberdade, gestação, hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo podem acelerar a evolução da retinopatia.

Quadro 5. Fatores de risco para RD e edema macular.

Tempo de diabetes
Má qualidade do controle glicêmico/variabilidade glicêmica
História familiar de diabetes, independentemente do tipo
Hipertensão arterial sistêmica
Puberdade
Dislipidemia
Gestação
Tabagismo
Melhora muito rápida do controle glicêmico em pacientes cronicamente mal controlados
Nefropatia diabética
Medicamentos

Existem evidências seguras – obtidas nos estudos *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*, *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* e *Action to Control*

Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study – de que o controle intensivo do diabetes, com o objetivo de alcançar valores de glicemia próximos aos do indivíduo sem diabetes, é capaz de prevenir ou pelo menos retardar o desenvolvimento e a progressão da retinopatia. Essa proteção mostrou-se persistente em longo prazo, após o término dos estudos. Dá-se o nome de legado glicêmico a esse fenômeno, obtido pelo controle rigoroso da glicose por determinado período de tempo. O contrário também pode ocorrer, e pacientes que apresentaram mau controle podem desenvolver quadros de complicações vasculares severas, mesmo quando passam a ter, posteriormente, bom controle da doença. Esse “legado” se deve, possivelmente, a alterações epigenéticas ocorridas na fase de mau controle.

É importante ressaltar que a obtenção rápida de um controle glicêmico intensivo em pacientes cronicamente mal controlados pode levar, em alguns casos, à piora da retinopatia. No primeiro ano do DCCT, esse quadro foi descrito no grupo de pacientes submetidos a tratamento intensivo, após o início do tratamento com bomba de insulina, bem como em pacientes pós-cirurgia bariátrica, em pacientes pós-transplante de pâncreas, em gestantes diabéticas e em quadros de melhora do controle metabólico na síndrome de Mauriac. Apesar de existir uma forte tendência de melhora da retinopatia em longo prazo, com a manutenção do controle glicêmico adequado, alguns pacientes necessitam de tratamento oftalmológico específico para evitar a perda da acuidade visual. Nesses casos, é recomendado acompanhamento oftalmológico mais frequente que o habitual.

A variabilidade glicêmica, principalmente a expressa pela flutuação glicêmica em longo prazo (por exemplo: variação dos níveis de hemoglobina glicada [HbA1c]), mostra forte associação com a RD em pacientes com DM tipos 1 e 2. Já a flutuação glicêmica em curto prazo (por exemplo: desvio-padrão da glicemia de jejum ou média dos níveis diários de glicose) pode contribuir para o desenvolvimento ou a progressão da RD em pacientes com DM tipo 2.

Em mulheres diabéticas, é recomendado o planejamento da gravidez, com o uso de medidas contraceptivas até que se obtenha controle glicêmico adequado, com HbA1c o mais próxima do normal possível, pelo menos abaixo de 7%, desde que não ocorram hipoglicemias graves. Caso a paciente já apresente retinopatia, deve-se obter estabilização do quadro com tratamento específico antes da gravidez, discutindo-se o risco de piora da retinopatia com a gestação. A grávida com diabetes prévio à gestação deve realizar mapeamento de retina a cada trimestre e acompanhamento oftalmológico durante o primeiro ano pós-parto, ou mais frequentemente, de acordo

com a orientação do oftalmologista. No diabetes gestacional, não é necessária a avaliação do fundo de olho.

O tratamento da dislipidemia e da hipertensão arterial, com meta de pressão sistólica < 140 mmHg, reduz o risco e a progressão da RD. Metas mais rigorosas para a pressão sistólica (< 120 mmHg) não mostraram benefício adicional. O uso de fenofibrato (160 a 200 mg/dia) nos estudos *ACCORD Eye* e *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)* foi associado à redução da evolução da retinopatia, especialmente em pacientes com retinopatia não proliferativa leve. Os resultados desses dois grandes estudos clínicos, randomizados e controlados sugerem que o fenofibrato teria potencial no tratamento da RD, podendo ser considerado, por clínicos e oftalmologistas, um tratamento coadjuvante. O paciente com retinopatia apresenta maior risco de outras complicações micro e macrovasculares, devendo ser investigada a presença de nefropatia, neuropatia e doença macrovascular.

O tabagismo interfere negativamente na retinopatia; assim, é preciso empregar medidas que ajudem o paciente a deixar de fumar.

Medicações que podem interferir na progressão da retinopatia diabética

A presença de retinopatia não contraindica o uso de aspirina para proteção cardíaca, e esse medicamento não aumenta o risco de hemorragia retiniana. A pioglitazona foi associada, em alguns estudos, à ocorrência de edema macular; ademais, recentemente foi descrita piora da retinopatia com o uso do análogo de peptídeo semelhante a glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) semaglutida.

Conclusões

A retinopatia é uma complicação comum no paciente com diabetes de longa evolução e mais grave naqueles com mau controle da doença. O rastreamento sistemático e precoce dessa complicação pode evitar a evolução para a cegueira diabética, que é irreversível, devendo para isso haver disponibilidade, na rede pública e privada de saúde, do acesso ao endocrinologista, ao oftalmologista bem como aos procedimentos mais complexos referidos nesta diretriz.

Esta diretriz foi desenvolvida em colaboração com a Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (SBRV).

Bibliografia consultada

1. Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(4):260-77.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1801-15.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O et al. 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.
4. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996;45(10):1289-98.

5. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology*. 1995;102(4):647-61.
6. 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(8):968-83.
7. 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.
8. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):874-86.
9. Cho H, Sobrin L. Genetics of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):515.
10. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-63.
11. Chantelau E, Eggert H, Seppel T, Schönau E, Althaus C. Elevation of serum IGF-1 precedes proliferative diabetic retinopathy in Mauriac's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(2):169-70.
12. Sander B, Larsen M, Andersen EW, Lund-Andersen H. Impact of changes in metabolic control on progression to photocoagulation for clinically significant macular edema: a 20 year study of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(11):2359-66.
13. Cheung D, Switzer NJ, Ehmann D, Rudnisky C, Shi X, Karmali S. The impact of bariatric surgery on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2015;25(9):1604-9.
14. Tsai FY, Lau LI, Li AF, Chen SJ, Wang SE, Lee FL et al. Acute macular edema and peripapillary soft exudate after pancreas transplantation with accelerated progression of diabetic retinopathy. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(5):319-25.
15. Hsu CR, Chen YT, Sheu WH. Glycemic variability and diabetes retinopathy: a missing link. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):302-6.
16. Scott R, Best J, Forder P, Taskinen MR, Simes J, Barter P et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate [ISRCTN64783481]. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4:13.
17. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2443-51.
18. Rosenberg JB, Tsui I. Screening for diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1587-8.
19. Fong DS, Contreras R. Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(4):583-6.
20. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012;172(13):1005-11.
21. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-8.
22. Paula MA. Atendimento de pacientes com retinopatia diabética em centro de referência: intervenção clínica baseada em educação em diabetes e avaliação de custos. São Paulo. [Mestrado profissional], Pontifícia Universidade Católica de São Paulo; 2016.
23. Dicembrini I, Nreu B, Scatena A et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Acta Diabetol*. 2017, Jul 27. Doi: 10.1007/s00592-017-1031-9. [Epub ahead of print].



PARTE 9

Tratamento do diabetes
mellitus associado
a outras comorbidades

Depressão no diabetes *mellitus*: diagnóstico e conduta

Introdução

Não raramente, a avaliação da depressão é difícil em virtude da fronteira imprecisa, por vezes arbitrária, entre formas clínicas, subclínicas e não patológicas. Essa dificuldade é ainda mais notável quando a alteração do humor ocorre em um paciente com doença clínica subjacente. Nessa situação, o diagnóstico diferencial é desafiador, já que existe uma base real para o sentimento de tristeza associado à doença estabelecida – especialmente quando essa doença for crônica e potencialmente incapacitante, como é o caso do diabetes.

O diagnóstico de diabetes, em geral, determina necessidade de modificação radical de hábitos alimentares, bem como adesão à monitorização de glicemia capilar e a esquemas terapêuticos que causam impacto no estilo de vida do indivíduo (por exemplo, aplicação diária de múltiplas doses de insulina). Nesse contexto, torna-se mais difícil definir se o pessi-

mo mesmo acerca do futuro é uma resposta realista à situação de vida ou uma manifestação real de um transtorno depressivo.¹

Embora seja importante fazer a distinção entre transtorno depressivo e sintomas depressivos, acredita-se que haja alguma similaridade, se não um *continuum*, entre a depressão clínica e a subclínica. Na linguagem coloquial, o termo “depressão” pode designar um estado afetivo normal (tristeza), um sintoma, uma síndrome ou uma doença. Limitando-se exclusivamente aos transtornos psiquiátricos dentro dos critérios definidos, seria necessário excluir estados subclínicos de disforia e estresse vivenciados por pacientes que muitas vezes se beneficiariam de uma intervenção terapêutica.¹

Em geral, quando se fala de depressão como doença, 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 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5).² Esses critérios estão resumidos no Quadro 1.

Quadro 1. Critérios diagnósticos para episódio depressivo maior, segundo o DSM-5.²

A	Se no mínimo cinco dos sintomas a seguir estiverem presentes durante o período de 2 semanas e representarem uma alteração 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, alucinações ou delírios incongruentes com o humor. (1) Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por exemplo, sente-se triste ou vazio) ou observação feita por terceiros (por exemplo, chora muito). Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável; (2) Acentuada diminuição do interesse ou do prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por terceiros); (3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por exemplo, mais de 5% do peso corporal em 1 mês) ou, ainda, diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Em crianças, considerar incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperados; (4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias; (5) Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de lentidão); (6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias; (7) Sentimento de inutilidade ou de culpa excessiva ou inadequada quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente); (8) Capacidade reduzida de pensar ou de concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação de outros); (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.
B	Os sintomas causam um estresse clinicamente significativo ou um comprometimento do funcionamento social, ocupacional ou de outras áreas importantes.
C	O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou de outra condição médica.
D	A ocorrência de um episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou outro transtorno específico ou inespecífico dentro do espectro da esquizofrenia ou outro transtorno psicótico.
E	Nunca teve um episódio maniaco ou hipomaniaco.

Importância do diagnóstico

Diversos estudos comprovam a coexistência de depressão e diabetes³⁻¹¹ (grau de recomendação [GR]: A; nível de evidência [NE]: 1A). A prevalência de TDM em diabéticos adultos é cerca de duas ou três vezes maior do que aquela observada na população em geral, podendo variar de 9 a 60%, dependendo do método de *screening*.¹² Os fatores associados a essa ampla prevalência incluem os diferentes instrumentos/questionários utilizados para o diagnóstico de depressão e a grande heterogeneidade das amostras. Infelizmente, a despeito desse panorama, estudos demonstram que a depressão é subdiagnosticada: apenas 1/3 dos diabéticos com depressão recebem diagnóstico adequado.¹³

Embora uma correlação causal entre as doenças não tenha sido até agora comprovada, a consistência da associação justifica um intenso empenho para identificar e tratar a depressão em pacientes diabéticos, dadas as implicações clínicas correlatas: piora do controle glicêmico, maior risco de complicações pelo diabetes, piora do prognóstico e, até mesmo, aumento de mortalidade.^{14,15} Similarmente, quando abordado de forma adequada, o tratamento do transtorno depressivo pode levar à remissão completa dos seus sintomas e, por sua vez, à diminuição de morbidade e mortalidade pelo diabetes^{16,17} (GR: A; NE: 1A).

Durante a abordagem diagnóstica, é preciso, ainda, enfatizar a necessidade de diferenciar sintomas de TDM daqueles que são manifestação direta da própria doença clínica.¹ No caso do diabetes, queixas relacionadas com fadiga, emagrecimento, diminuição da libido, alteração do sono e apetite poderiam ser confundidas com sintomas vegetativos da síndrome depressiva, ocasionando pontuações elevadas nos questionários utilizados para avaliação de depressão na prática clínica. Dentre as escalas disponíveis, apenas o Inventário Beck de Depressão (IBD) e a *Depressive Cognition Scale* (DCS) foram validadas em amostras clínicas de pacientes diabéticos.^{18,19}

Depressão e controle glicêmico

Sintomas de depressão que ainda não preenchem os critérios diagnósticos para TDM, tais como humor deprimido, diminuição do interesse por cuidados pessoais, perda de energia e dificuldade de concentração, são bastante comuns entre pacientes diabéticos e estão associados a uma diminuição do autocuidado. Sabidamente, o aumento do risco de complicações e de 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*.^{20,21}

Um estudo demonstrou 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 anos²² (GR: B; NE: 2B). A presença de depressão tem impacto negativo sobre o controle metabólico e, por sua vez, o mau controle metabólico pode piorar consideravelmente a depressão.¹⁵

No contexto de uma doença clínica como o diabetes, o médico deve diferenciar sintomas de depressão maior daqueles de transtorno de ajustamento e de reação normal à doença. A abordagem baseada em sintomas depressivos independente do contexto (por exemplo, presença de complicações, perda de emprego, dor, insegurança, incapacitação etc.) tende a subestimar o impacto emocional provocado pelo diabetes, limitando-se ao tratamento da depressão clínica, o que pode ser pouco eficaz para a maioria dos pacientes.³

A intervenção terapêutica deve contemplar, portanto, não apenas o tratamento da depressão (remissão com antidepressivos e/ou psicoterapia), como também a melhora do estresse emocional por meio de incentivo à atividade física, abordagens psicoterápicas e grupos de discussão com equipes multidisciplinares.

Depressão e complicações crônicas

Há fortes evidências de que a depressão em indivíduos com diabetes aumenta o risco de complicações crônicas. A depressão tem sido relacionada com hipoglicemia,³ maior risco de complicações micro e macrovasculares,²³ maior gravidade das complicações e aumento da percepção das limitações funcionais decorrentes do diabetes, conforme demonstrado em metanálise publicada por DeGroot *et al.*¹⁴ (GR: B; NE: 2B).

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 simétrica²⁴ (GR: A; NE: 1B).

Outro estudo realizado com idosos hispânicos demonstrou que a depressão seria um importante fator preditor de risco para doenças micro e macrovasculares, perda da autonomia e, até mesmo, mortalidade pelo diabetes²⁵ (GR: B; NE: 2A). Os resultados desse estudo apontaram para um possível efeito sinérgico entre as duas condições, ou seja, o impacto das doenças combinadas seria maior do que o somatório dos seus efeitos²⁶ (GR: B; NE: 2A).

Conduta terapêutica

Em casos leves a moderados, a depressão pode ser tratada por médico não psiquiatra, a exemplo de outras patologias não complicadas (como 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 conduta¹³ (GR: A; NE: 2A). Além disso, sempre que o clínico não se sentir capaz de conduzir o tratamento do paciente, ou após duas tentativas sem sucesso de tratamento da depressão, indica-se encaminhamento ao psiquiatra¹³ (GR: A; NE: 2A).

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 (ADTs) e tetracíclicos; inibidores da monoamina oxidase (IMAOs); inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs); inibidores da recaptação de

serotonina e norepinefrina (IRSNs); inibidores da recaptção de dopamina e norepinefrina; inibidores seletivos da recaptção de norepinefrina; antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (NASSAs); e inibidores da recaptção de serotonina e antagonistas dos receptores de serotonina (SARIs).

De acordo com as diretrizes da Associação Americana de Psiquiatria (American Psychological Association, APA)²⁷ e da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão,²⁸ três fatores são fundamentais na escolha de um antidepressivo: eficácia comprovada no tratamento dos sintomas depressivos; preferência do paciente e perfil de efeitos colaterais; interações medicamentosas e tolerabilidade da medicação (GR: A; NE: 1A). Cabe ressaltar que, com relação à eficácia antidepressiva, os antidepressivos são considerados equivalentes.

Os ISRSs são considerados os psicofármacos de primeira linha no tratamento de episódios depressivos, em razão de sua eficácia comprovada, tolerabilidade e facilidade de emprego, por conta de efeitos colaterais pouco pronunciados e mais bem tolerados, além de custo razoavelmente acessível (GR: A; NE: 1A). Os IRSNs também se mostram seguros, mas há menos dados que suportem seu uso. Devem-se evitar, sempre que possível, os ADTs e os IMAOs, em virtude do aumento de peso e do efeito sobre a glicose. Se utilizados, indica-se monitoração cuidadosa da glicemia e da hemoglobina glicada (HbA1c) no início do tratamento, quando houver mudança de dose e, ainda, na sua retirada (GR: A).²⁷⁻²⁹

É fundamental ressaltar que a resposta à medicação antidepressiva ocorre entre a segunda e quarta semanas de uso contínuo da medicação.²⁹ Em geral, melhora nas primeiras semanas de tratamento indica maior chance de resposta. Do mesmo modo, ausência de resposta após 4 semanas de uma medicação específica diminui as chances de redução dos sintomas, embora alguns pacientes venham a apresentar resposta após 6 a 8 semanas de uso da medicação.

O tratamento do TDM compreende três fases: aguda, continuação e manutenção. A fase aguda corresponde aos primeiros 2 a 3 meses e visa à diminuição dos sintomas de-

pressivos (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 o objetivo de manter a melhora obtida, evitando recaídas. Se o paciente mantiver a remissão de sintomas ao final da fase de continuação, ele é considerado recuperado do episódio depressivo original.³⁰ A fase de manutenção tem como objetivo evitar a recorrência de novos episódios depressivos, sendo recomendada aos pacientes que apresentem maior probabilidade de recorrência³⁰ (GR: A; NE: 1A).

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 maiores taxas de recorrência.³¹

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,³² a psicoterapia interpessoal³³ e a psicoterapia de solução de problemas.³⁴ Tais evidências se referem a casos de depressão leve a moderada³⁰ (GR: A; NE: 1A). Cabe ao psiquiatra avaliar a indicação de psicoterapia, bem como encaminhar o paciente a esse tratamento.

Efeito dos antidepressivos sobre a glicose e o peso

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 a aumento do risco de surgimento do diabetes. Alguns antidepressivos apresentaram maior risco de desenvolvimento de diabetes em longo prazo: amitriptilina, fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina^{29,35} (GR: B; NE: 2A).

Alguns antidepressivos, e seu efeito sobre a glicose e o peso, apresentam-se no Quadro 2.

Quadro 2. Classes de fármacos antidepressivos e seu efeito sobre a glicose e o peso.

ISRSs	Têm efeito favorável sobre os parâmetros glicêmicos nos pacientes com diabetes tipo 2. A necessidade de insulina pode ser reduzida. O uso da fluoxetina parece estar associado a melhora dos níveis de HbA1c, redução da necessidade de insulina e perda de peso. Esse efeito sobre a sensibilidade à insulina ocorre independentemente de seu efeito sobre o peso. ³⁶ A sertralina pode também reduzir a HbA1c, e seu efeito sobre o ganho de peso é incomum. Com o uso da paroxetina pode haver ganho de peso em uma significativa minoria. De forma geral, embora evidências apontem que o uso prolongado de ISRSs pode diminuir a secreção de insulina em não diabéticos, ainda deve ser a primeira opção de tratamento da depressão em pacientes diabéticos. ³⁷
Tricíclicos	Estão associados a aumento do apetite, ganho de peso e hiperglicemia. Em estudo clínico com pacientes diabéticos, a nortriptilina melhorou os sintomas depressivos após 8 semanas e diminuiu os valores de HbA1c, apesar do efeito direto hiperglicemiante da droga. ³⁸ Postula-se, aqui, que a melhora geral da depressão tem efeito benéfico sobre a HbA1c. Em contrapartida, em estudo transversal com 1.217 pacientes depressivos ou ansiosos, o uso de tricíclicos aumentou em pelo menos duas vezes o risco de síndrome metabólica. ³⁹ De maneira geral, o uso a longo prazo de tricíclicos pode aumentar o risco de diabetes.
IMAOs	Os IMAOs irreversíveis (como tranilcipromina) tendem a causar episódios extremos de hipoglicemia e ganho de peso. Não há dados conclusivos sobre a moclobemida.
IRSNs	Não parecem alterar o controle glicêmico e têm impacto mínimo sobre o peso. Diversas metanálises demonstraram a eficácia da duloxetina e da venlafaxina no tratamento da neuropatia diabética; apesar disso, seu efeito sobre o controle glicêmico é pouco conhecido. ^{40,41}
Mirtazapina	Está associada a ganho de peso, mas pouco se sabe sobre seu efeito 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. ^{30,37}
Bupropiona	Estudo aberto demonstrou efeito benéfico da bupropiona sobre o IMC e a HbA1c em respondedores ao tratamento. ⁴² Apesar de tanto a depressão quanto o diabetes serem classicamente relacionados com disfunção erétil, uma análise secundária da série de Lustman <i>et al.</i> demonstrou melhora da função sexual nos pacientes diabéticos que foram tratados com bupropiona. ⁴³

ISRSs: inibidores seletivos da recaptção de serotonina; HbA1c: hemoglobina glicada; IMAOs: inibidores da monoamina oxidase; IRSNs: inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina; IMC: índice de massa corporal.

Conclusão

O diagnóstico e o tratamento da depressão em pacientes diabéticos é de suma importância, pois evita consequências negativas, como baixa adesão ao tratamento, sedentarismo, isolamento social, ganho de peso e desinteresse pelo autocuidado, influenciando diretamente o risco de complicações e o prognóstico da doença.

Além disso, uma abordagem mais abrangente, diferenciando depressão clínica do estresse relacionado com a doença, incluindo adequado suporte emocional e comportamental, poderá trazer benefício clínico para a maioria dos pacientes com diabetes.

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, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1069-78.
- Renn NA, Feliciano L, Segal DL. The bidirectional relationship of depression and diabetes: a systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2011;31(8):1239-46.
- Wagner G, Icks A, Albers B, Abholz HH. Type 2 diabetes mellitus and depressive symptoms: what is the cause of what? A systematic literature review. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;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;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;77(5):559-66.
- Hessler D, Fisher L, Strycker LA, Areal 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;108(2):360-6.
- Yu M, Zhang X, Lu F, Fang L. Depression and risk for diabetes: a meta-analysis. *Can J Diabetes.* 2015;39(4):266-72.
- Zanoveli JM, de Moraes H, Dias IC, Schreiber AK, Souza CP, Cunha JM. Depression associated with diabetes: from pathophysiology to treatment. *Curr Diabetes Rev.* 2016;12(3):165-78.
- Lloyd CE, Dyert PH, Barnett AH. Prevalence of symptoms of depression and anxiety in a diabetes clinic population. *Diabet Med.* 2000;17(3):198-202.
- Lustman PJ, Harper GW. Nonpsychiatric physicians' identification and treatment of depression in patients with diabetes. *Compr Psychiatry.* 1987;28(1):22-7.
- de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2001;63(4):619-30.
- Bailey BJ. Mediators of depression in adults in diabetes. *Clin Nurs Res.* 1996;5(1):28-42.
- 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;11:669-81.
- Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs.* 2015;75(6):577-87.
- Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS, Carney RM, Freedland KE. Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. *Psychosom Med.* 1997;59(1):24-31.
- Zauszniewski JA, Chung CW, Krafcik K, Sousa VD. Psychometric testing of the depressive cognition scale in women with type 2 diabetes. *J Nurs Meas.* 2001;9(1):61-72.
- Lustman PJ, Freedland KE, Carney RM, Barry AH, Clouse RE. Similarity of depression in diabetic and psychiatric patients. *Psychosom Med.* 1992;54(5):602-11.
- Lustman PJ, Clouse RE. Relationship of psychiatric illness to impotence in men with diabetes. *Diabetes Care.* 1990;13(8):893-5.
- Gary TL, Crum RM, Cooper-Patrick L, Ford D, Brancati FL. Depressive symptoms and metabolic control in African-Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(1):23-9.
- Lustmann PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care.* 2000;23(7):934-42.
- Moreira RO, Papelbaum M, Fontenelle LF, Appolinario JC, Ellinger VC, Coutinho WF 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.
- 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(10):2822-8.
- Peyrot M. Depression: a quiet killer by any name. *Diabetes Care.* 2003;26(10):2952-3.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorders (revision). *Am J Psychiatry.* 2000;157(4):1-45.
- Fleck MPA, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasilei-

- ra para o tratamento da depressão (versão integral). *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(Supl 1):S7-17.
29. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 11th ed. London: Wiley-Blackwell; 2012. p. 255-7.
 30. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1991;52(Suppl 5):28-34.
 31. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME et al. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord.* 1993;27(3):139-45.
 32. Glouaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord.* 1998;49(1):59-72.
 33. Weissman MM, Markowitz JC. Interpersonal psychotherapy: current status. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(8):599-606.
 34. Persons JB, Thase ME, Crits-Christoph P. The role of psychotherapy in the treatment of depression: review of two practice guidelines. *Arch Gene Psychiatry.* 1996;53(4):283-90.
 35. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry.* 2009;166(5):591-8.
 36. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo controlled trial. *Diabetes Care.* 2000;23(5):618-23.
 37. Stahl S. The prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. 4th ed. New York: Cambridge; 2011.
 38. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen AS, Rubin EH et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med.* 1997;59(3):241-50.
 39. van Reedt Dortland A, Giltay E, van Veen T, Zitman FG, Penninx BW. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(1):30-9.
 40. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2008;22(4):241-5.
 41. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care.* 2007;30(1):21-6.
 42. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, Nix BD, Clouse RE. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care.* 2007;30(3):459-66.
 43. Sayuk GS, Gott BM, Nix BD, Lustman PJ. Improvement in sexual functioning in patients with type 2 diabetes and depression treated with bupropion. *Diabetes Care.* 2011;34(2):332-4.

Diabetes *mellitus* e lipodistrofias associadas ao HIV

Introdução

A introdução da terapia antirretroviral (TARV), em meados da década de 1990, mudou o curso natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV). O variado arsenal terapêutico utilizado desde então possibilitou o adequado controle da replicação viral e a manutenção de um *status* imunológico capaz de prevenir a instalação do estado de imunodeficiência característico da síndrome da imunodeficiência humana (*acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS), reduzindo a morbimortalidade por doenças oportunistas e aumentando a sobrevida desses pacientes a taxas semelhantes às da população geral.¹

Com esse grande avanço, a TARV é, atualmente, indicada para o diagnóstico de infecção pelo HIV para todos os pacientes, independentemente do *status* imunológico. Em contrapartida, com a ampla utilização da TARV na maioria dos países, têm sido observados graus variados de disfunção do tecido adiposo e lipodistrofia, além de elevada incidência de distúrbios metabólicos, especialmente resistência à insulina, diabetes *mellitus* (DM) e dislipidemia, o que, em última análise, promove aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCVs).²

Ressalta-se ainda que, embora os efeitos da TARV contenham a proliferação viral maciça e a progressão da doença, ocorre persistente multiplicação do HIV no tecido linfóide de diversos sítios, incluindo sistema nervoso central, trato gastrointestinal e o próprio tecido adiposo, consistindo esses locais em verdadeiros santuários de replicação viral, o que permite o estabelecimento crônico de um estado de atividade inflamatória.^{3,4}

Assim, além dos efeitos do HIV *per se*, da TARV e de fatores genéticos e ambientais inerentes ao próprio hospedeiro, o processo inflamatório crônico subclínico propicia maior risco não apenas para as citadas alterações metabólicas e as DCVs, mas também para outras condições relacionadas ao envelhecimento, como nefropatia, osteoporose, demência e alguns tipos de câncer. Em virtude de tais observações, esses pacientes passaram a ser vistos como uma população suscetível a um quadro de envelhecimento acelerado, manifestando uma gama de doenças crônico-degenerativas em idade precoce.^{3,5-7} Ademais, o aumento do número de pacientes convivendo com a infecção pelo HIV e que alcançam a sexta ou sétima década de vida promove risco maior para tais desfechos.⁵

HIV, resistência à insulina e diabetes *mellitus*

A prevalência de DM em pacientes infectados pelo HIV tem variado de 2 a 19% em diferentes estudos.⁸⁻¹² Sabe-se que a TARV (em especial, as drogas de primeira geração) pode promover aumento do risco de resistência à insulina e de DM por diferentes mecanismos, incluindo: ganho de peso após o início do tratamento,^{13,14} redução da expressão do transportador de glicose tipo 4 (*glucose transporter type 4*, GLUT4)¹⁵ e da liberação de insulina pelas células β dos inibidores de protease (IPs),¹⁶ disfunção mitocondrial e apoptose de adipócitos diferenciados pelos inibidores da transcriptase reversa análogos timidínicos (ITRNs)¹⁷ e, finalmente, aumento de mediadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral e proteína C reativa.¹⁸

Ainda não está claro se a infecção pelo HIV *per se* é fator de risco independente para o desenvolvimento de DM, sendo encontrados na literatura estudos que demonstram aumento do risco⁸ e outros que indicam efeito neutro¹⁹ ou, até mesmo, redução do risco de DM,²⁰ em comparação com indivíduos sem infecção pelo HIV, ao longo de diferentes períodos de observação. Hadigan *et al.*²¹ demonstraram que 1/3 dos pacientes com HIV apresentavam intolerância à glicose e 7% apresentavam diabetes não diagnosticado. O *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) reportou taxa de prevalência de 14% de DM entre homens com HIV recrutados entre 1999 e 2003.⁸ De Wit *et al.*,⁹ em 2008, observaram taxa de incidência de 5,7/mil pessoas/ano em indivíduos com HIV, sendo 73% homens, com idade e índice de massa corporal (IMC) médios de 38 anos e 23 kg/m², respectivamente. Nesse estudo, os autores concluíram que a TARV, especialmente com zidovudina e estavudina, foi associada ao desenvolvimento de DM.⁹

Mais recentemente, estudo de coorte de base populacional dinamarquês, que avaliou aproximadamente 5 mil pacientes, demonstrou que o risco de DM foi três vezes maior em pacientes infectados pelo HIV tratados entre 1996 e 1999, mas entre 1999 e 2010 não houve aumento do risco de DM entre indivíduos com HIV em TARV *versus* controles HIV negativos pareados para sexo e idade. Esses autores demonstraram que o uso de indinavir, saquinavir, estavudina e didanosina foi associado a maior risco de DM, sendo essas drogas raramente utilizadas nos esquemas atuais.¹⁰ Outro estudo, realizado com base em dados do sistema de saúde de um estado dos Estados Unidos da América, revelou pequena diferença na taxa de incidência de DM em aproximadamente 7 mil pacientes infectados

pelo HIV comparados a 7 mil adultos sem HIV pareados para idade, sexo e raça, no período de 1994 a 2003; para o período de 2004 a 2011, porém, esses autores encontraram menor incidência de DM entre indivíduos com HIV *versus* população de controle HIV negativa.²² Uma comparação *head-to-head* entre drogas frequentemente utilizadas nos esquemas de TARV atuais indicou que o efavirenz, inibidor da transcriptase reversa não análogo (ITRNN), promove discreto, porém maior, aumento da glicemia (em torno de 4 mg/dL) em relação ao atazanavir (um IP mais recente),²³ demonstrando também que os efeitos gerais dos atuais esquemas de TARV sobre a glicemia são modestos na maioria dos pacientes.

Assim, a principal questão, atualmente, consiste em determinar se a incidência de DM cresce ou decresce com a utilização de drogas potentes em termos de controle viral e imunológico, mas menos tóxicas em termos metabólicos.²⁴ Outro aspecto relevante refere-se ao controle dos possíveis fatores de confusão e dos critérios utilizados para o diagnóstico de DM nas diversas casuísticas, fato que pode influenciar substancialmente os resultados desses estudos.²⁴

Por fim, a despeito dessas controvérsias, está bem definido que fatores clássicos, como idade, IMC e aspectos genéticos, são claramente associados ao desenvolvimento de DM nessa população.²⁵ Além disso, outras condições clínicas comumente encontradas nesses indivíduos, como o uso de antipsicóticos atípicos, opioides e corticosteroides, a coinfeção pelo vírus da hepatite C, o hipogonadismo e a própria lipodistrofia associada ao HIV (LAHIV), constituem fatores de risco adicionais para DM.^{25,26}

Manejo da resistência à insulina e do diabetes *mellitus* na infecção pelo HIV

O manejo do DM na infecção pelo HIV deve seguir as mesmas orientações destinadas à população geral. No entanto, algumas particularidades devem ser levadas em consideração, principalmente sobre o uso da hemoglobina glicada (Hb1Ac) e sobre o potencial de interação entre antidiabéticos orais e TARV.²⁵

A dosagem de Hb1Ac tem sido utilizada como critério diagnóstico para DM. Em condições, porém, que influenciam a meia-vida das hemácias, como anemia hemolítica, gravidez, entre outras, sabe-se que esse parâmetro não deve ser utilizado com esse fim.²⁷ Diversos estudos têm demonstrado que os níveis de HbA1c podem ser subestimados em pacientes com HIV.²⁸⁻³² Embora os dados ainda sejam conflitantes, com discordância sobre os níveis de HbA1c e o controle glicêmico, verifica-se que aumento do volume corpuscular médio (VCM), uso de análogos timidínicos (especialmente abacavir) e menores valores de linfócitos T CD4 têm sido associados a menores valores de HbA1c.³² Assim, recomenda-se que a glicemia de jejum e o teste de tolerância à glicose (quando indicado) sejam utilizados para o diagnóstico de DM nesses indivíduos, em razão da pouca acurácia da HbA1c.³³ A glicemia de jejum deve ser realizada 1 a 3 meses após início ou troca de TARV e a cada 6 a 12 meses a partir de então.²⁵

Com relação ao tratamento, os atuais *guidelines* da Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) e da Associação Europeia para o Estudo do Diabetes

(European Association for the Study of Diabetes, EASD) recomendam que as necessidades, as preferências e a tolerabilidade de cada paciente sejam os principais quesitos a serem atendidos na prescrição de um tratamento antidiabético, sendo indicadas metas individualizadas de controle glicêmico.³⁴ O monitoramento e o manejo das complicações micro e macrovasculares relacionadas ao DM devem seguir as orientações destinadas à população geral.

Modificações do estilo de vida, com adoção de dieta hipocalórica, restrição de carboidratos simples e bebidas açucaradas, aumento da ingestão de fibras, redução do consumo de gorduras saturadas e aumento do consumo de gorduras poli-insaturadas, com vistas a promover modesta perda de peso (de 5 a 10% em pacientes com sobrepeso ou obesidade),²⁷ além de atividade física aeróbica moderada a intensa (no mínimo, 150 minutos por semana), têm impacto significativo sobre o controle glicêmico e o curso do DM, sendo recomendações importantes para a maioria dos pacientes.³⁵

Considerando que a resistência à insulina é o principal distúrbio subjacente nos pacientes infectados pelo HIV, a metformina (MTF) consiste em droga de primeira linha, podendo ser utilizada em pacientes com pré-diabetes. Alguns estudos demonstraram que a MTF promove redução da gordura visceral e da resistência à insulina,²¹ além de melhora do perfil lipídico (redução de triglicérides^{21,36} e aumento do colesterol da lipoproteína de alta densidade [HDL-c]³⁷), porém esses dados não foram confirmados por outros autores.^{36,38} Atenção especial quando da coadministração com dolutegravir (IP), tendo em vista que ele pode aumentar sua concentração sérica (recomendam-se dose de 1 g ao dia de MTF e monitoramento clínico da resposta e da toxicidade).³⁹ Outro ponto importante é quanto ao uso de MTF em pacientes com alto risco de nefropatia que estejam em uso de tenofovir (análogo não timidínico) e/ou atazanavir (IP), drogas com potencial nefrotóxico.^{40,41} Monitoramento regular da função renal é aconselhado nesses casos. Em pacientes com síndrome consumptiva pelo HIV ou com lipoatrofia que não desejem perder peso e/ou acentuar o aspecto de magreza, deve-se considerar o uso de outros sensibilizadores da ação da insulina, como glitazonas, no lugar da MTF.³⁸ Além disso, a MTF deve ser usada com cautela em pacientes com história prévia de acidose láctica.

Como terapia de segunda linha, podem ser utilizadas as demais classes de antidiabéticos orais e/ou a insulina,²⁵ podendo ser ressaltadas algumas considerações específicas:

- A pioglitazona, única representante disponível da classe das tiazolidinedionas (TZDs), é uma opção farmacológica interessante para pacientes com HIV e DM, em associação ou em substituição à MTF, uma vez que aumenta a sensibilidade à insulina e os níveis de adiponectina,³⁶ podendo trazer discreto aumento de adiposidade subcutânea periférica em pacientes com lipodistrofia,^{42,43} embora esse benefício seja contestado por alguns autores.⁴⁴ Não há necessidade de ajuste da dose, mas ela deve ser administrada com cautela em pacientes em uso de drogas inibidoras do citocromo P450 CYP2C8 (maioria dos IPs);²⁵

- As sulfonilureias podem ser utilizadas, tendo como vantagens o baixo custo, a elevada potência e a ausência de interação com a TARV, embora mereçam atenção pelo risco aumentado de hipoglicemia;

– Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) têm seu alvo em células do sistema imunológico, incluindo os linfócitos T CD4.⁴⁵ Assim, houve certo receio quanto a possível comprometimento imune nesses pacientes logo que essa classe se tornou disponível. No entanto, um pequeno estudo mostrou que os níveis de células CD4 e de RNA viral não sofreram alteração em pacientes com HIV em TARV que estavam em uso de sitagliptina.⁴⁶ Ressalta-se que há necessidade de ajuste da dose de saxagliptina quando em associação com drogas inibidoras do citocromo P450 CYP3A4, como os IPs;^{25,47}

– Alguns poucos estudos demonstraram segurança e eficácia da liraglutida em pacientes com HIV.^{48,49} Não há necessidade de ajuste da dose. Não há evidência quanto a aumento do risco de pancreatite em associação com a TARV. Atente-se para a possibilidade de efeitos gastrointestinais potencializados por algumas drogas antirretrovirais e perda de peso indesejada;

– Até o momento, não existem dados clínicos sobre o uso de gliflozinas. Recomendam-se as mesmas medidas de prevenção da infecção do trato genital e o ajuste da dose de canagliflozina quando em associação com indutores da enzima UPD-glucuronil-transferase, como ritonavir;^{25,50}

– O uso de insulina deve seguir os mesmos princípios considerados para a população geral.

HIV, terapia antirretroviral e dislipidemia

As alterações do metabolismo lipídico são extremamente comuns nos pacientes infectados pelo HIV.⁵¹ Pacientes que não iniciaram TARV tendem a apresentar redução dos níveis de colesterol total, HDL-c e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), em associação com o aumento dos triglicérides.⁵² A própria infecção pelo HIV desempenha um importante papel na redução do colesterol, em especial do HDL-c.⁵³ A proteína Nef do HIV é capaz de inibir o ABCA1, gene responsável pelo efluxo de colesterol dos macrófagos (transporte reverso). Em adição, a diminuição de HDL-c pode ser explicada pela perda de peso e pela piora do estado nutricional, bem como pelo aumento do catabolismo dessas partículas (encontrado nos estados pró-inflamatórios), em que há não apenas diminuição, mas, principalmente, alterações na composição e na função da partícula de HDL-c.⁵⁴

Pacientes submetidos à TARV apresentam aumento de colesterol total, LDL-c e triglicérides, com persistência da redução de HDL-c.⁵⁵ Além disso, pode haver mudança no fenótipo da LDL, que se torna menor e mais densa devido à ação da lipase hepática.⁵⁴ Das diferentes classes de antirretrovirais, as drogas mais frequentemente relacionadas com o desenvolvimento de dislipidemia são:⁵⁶

– IPs: lopinavir/ritonavir = amprenavir/ritonavir = fosamprenavir/ritonavir > indinavir = nelfinavir > atazanavir/ritonavir = darunavir/ritonavir;

– ITRNs: estavudina = zidovudina = didanosina > abacavir = lamivudina = tenofovir;

– ITRNNs: efavirenz = nevirapina > etravirina;

– Inibidores de integrase e de entrada: efeitos neutros sobre o metabolismo lipídico.

Manejo da dislipidemia em pacientes com HIV

Os principais algoritmos para o tratamento da dislipidemia associada a HIV e TARV⁵⁷ são baseados nas recomendações utilizadas para o manejo de pacientes não infectados. Assim como na população geral, diversos estudos em pacientes infectados pelo HIV têm sugerido que as estatinas são eficazes na prevenção primária de DCVs.⁵⁸⁻⁶⁰ Ressalta-se que o manejo da hipercolesterolemia, nessa situação, pode ser complicado pelo risco de interação medicamentosa entre as estatinas e as drogas antirretrovirais, requerendo seleção criteriosa e monitoração do tratamento. Recomenda-se uma avaliação individualizada, levando-se em consideração que metas menos rígidas podem ser indicadas em casos particulares.²⁵

As principais interações de relevância clínica entre as estatinas e os antirretrovirais nacionalmente disponíveis são:^{25,56}

– IPs (inibidores do citocromo P450 CYP3A4): aumento dos níveis séricos de atorvastatina (iniciar com 10 mg/dia e monitorar), rosuvastatina (iniciar com a menor dose, não exceder 10 mg/dia e monitorar) e sinvastatina (contraindicada). Sem interação com pitavastatina e pravastatina (exceto darunavir, que pode aumentar os níveis de pravastatina; considerar outra estatina ou usar em baixas doses);

– ITRNNs (indutores do citocromo P450 CYP3A4): redução dos níveis séricos de atorvastatina, pravastatina e sinvastatina (avaliar resposta e considerar o uso de doses mais altas). Sem interação com pitavastatina.

Nos pacientes com hipertrigliceridemia acentuada (> 500 mg/dL), os fibratos podem ser utilizados. Essas drogas são metabolizadas via CYP4A e praticamente não apresentam interações com a TARV.⁶¹ Sua associação com estatinas eleva o risco de hepatotoxicidade e rhabdomiólise, sendo recomendado monitoramento de transaminases e creatinofosfoquinase. A genfibrozila deve ser evitada em associação com estatinas.⁶² O fenofibrato pode ser utilizado em associação, com maior segurança.⁶³ Os ácidos graxos ômega-3 têm demonstrado redução dos triglicérides, com bom perfil de segurança.⁶⁴ Por fim, a ezetimiba pode ser utilizada isoladamente ou em associação com estatinas.⁶⁵

Risco cardiovascular na infecção pelo HIV

Pacientes infectados pelo HIV apresentam maior risco para DCVs em comparação a controles não infectados. O aumento do risco para DCVs observado nesses pacientes é multifatorial e está relacionado com aspectos inerentes ao próprio indivíduo, condição infecciosa *per se*, estado inflamatório crônico subclínico (que favorece o desenvolvimento de disfunção endotelial e doença aterosclerótica) e uso de TARV, principalmente com drogas associadas ao surgimento de um perfil metabólico aterogênico.⁶⁶

O impacto da infecção pelo HIV *per se* no aumento do risco cardiovascular foi avaliado pelo estudo *The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy* (SMART). Nesse ensaio clínico, foi avaliada a interrupção sistemática da TARV em

pacientes estáveis (dos pontos de vista viral e imunológico) que apresentavam perfil lipídico desfavorável. No total, 477 participantes foram avaliados durante, em média, 18 meses. No grupo em que a TARV foi suspensa, apesar da melhora parcial dos parâmetros lipídicos, houve maior mortalidade geral e cardiovascular. Nesses pacientes, verificou-se aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, e de reagentes de fase aguda, como dímero D, produtos de degradação do fibrinogênio, plasmina e fator XIII.⁶⁷ Apesar do reconhecido aumento do risco de DCVs induzido por alguns antirretrovirais, sabe-se que a queda da replicação viral e da carga viral plasmática provocada pela TARV melhora a função das células T e reduz as moléculas de adesão endotelial e a disfunção endotelial induzida pelo HIV.⁶⁸⁻⁷⁰

Dados recentes do *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study* (D:A:D), um grande estudo observacional prospectivo (49.721 pacientes) para avaliação de risco cardiovascular em pacientes com infecção pelo HIV, indicaram redução da taxa de mortalidade por DCVs de 1,8/mil pessoas/ano, nos indivíduos em uso de TARV entre 1999 e 2000, para 0,9/mil pessoas/ano, nos indivíduos tratados entre 2009 e 2011. Os autores atribuíram essa redução ao melhor controle dos demais fatores de risco, como tabagismo, hipertensão, dislipidemia e DM.⁷¹ Pode-se especular, ainda, que o uso de drogas menos tóxicas tenha contribuído para esses achados.

O risco cardiovascular em pacientes com infecção pelo HIV tem sido avaliado pelos mesmos escores utilizados na população geral; a maioria dos estudos de coorte tem demonstrado, contudo, que a taxa real de eventos cardiovasculares é sistematicamente subestimada pelos escores tradicionais, como o Escore de Risco de Framingham (ERF), o *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk* (ASCVD) e o SCORE,⁷²⁻⁷⁴ tendo sido observadas divergências entre eles.⁷⁵ Em 2010, foi proposto um modelo derivado do estudo D:A:D, o qual considerou variáveis específicas da população com HIV, incluindo o uso da TARV, além dos demais fatores de risco tradicionais, mas ele não vem sendo amplamente utilizado e, também, pode subestimar a taxa real de eventos.⁷⁶ Estudos de imagem para avaliação de aterosclerose subclínica têm sido sugeridos como meios de melhorar a predição de risco e a implementação de medidas preventivas precocemente. No entanto, até o momento, esses métodos não são indicados na prática clínica.

Finalmente, algumas questões permanecem sem respostas claras:⁷⁷

1. Esse grupo deveria ser tratado mais invasivamente (quanto aos fatores de risco tradicionais) que a população geral?
2. Devem ser utilizados limiares mais baixos para iniciar medidas que visem a reduzir o risco cardiovascular, incluindo estatinas e antiagregantes plaquetários?
3. Quais drogas antirretrovirais devem ser utilizadas para minimizar esse risco?
4. A TARV deveria ser guiada por biomarcadores ou exames de imagem que estimem com maior precisão o risco para DCVs?

Enquanto não existem evidências suficientes para responder a essas questões, e embora os primeiros estudos tenham

mostrado aumento do risco cardiovascular nos pacientes em uso de TARV, especialmente IPs, as estratégias atuais para a redução do risco cardiovascular incluem o início precoce da TARV com base em drogas que apresentem menores efeitos metabólicos adversos e o monitoramento cuidadoso dos demais fatores de risco cardiovasculares durante o tratamento.

Lipodistrofia associada ao HIV

A LAHIV afeta até 50% dos pacientes, com igual proporção entre homens e mulheres. A perda de gordura é gradual, podendo envolver a face, os membros superiores e inferiores e as nádegas. Pode ocorrer acúmulo de gordura nas regiões cervical, dorsal e abdominal, resultando na presença de “queixo duplo”, gibosidade e aumento da circunferência abdominal. Estudos demonstram que a distribuição adiposa truncal pode variar de atrofia a hipertrofia, sugerindo que a lipodistrofia periférica nem sempre está associada à lipo-hipertrofia central. Os níveis séricos de leptina tendem a ser normais ou elevados, com redução de adiponectina. Os mecanismos subjacentes envolvem algumas classes de antirretrovirais e a própria infecção pelo HIV.⁷⁸⁻⁸⁰

Os IPs de primeira geração (nelfinavir e indinavir, por exemplo) causam lipodistrofia, pois inibem a diferenciação dos adipócitos, induzem hipertrofia de gordura visceral e resistência à insulina, bem como aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos e macrófagos infiltrados no tecido adiposo.⁸¹ Alguns IPs de segunda geração (ritonavir e lopinavir) também exercem efeitos deletérios no tecido adiposo, por meio da indução de estresse oxidativo e da modificação da secreção de adipocinas, enquanto outros (atazanavir e amprenavir), quando utilizados isoladamente, são desprovidos de efeitos deletérios sobre os adipócitos.^{78,80}

Os ITRNs, em particular as moléculas de primeira geração (estavudina e zidovudina), também estão associados ao surgimento de lipodistrofia, especialmente de lipoatrofia subcutânea. Essas drogas promovem disfunção mitocondrial, modificando significativamente a função dos adipócitos *in vitro* e aumentando o estresse oxidativo, o que resulta na diminuição da secreção de adiponectina e no aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para o envelhecimento celular prematuro e para a apoptose de adipócitos. Pode haver efeito danoso sinérgico na presença de IPs. Os ITRNs de segunda geração (tenofovir) não causam esses efeitos.⁸²

A própria infecção pelo HIV também pode contribuir para a lipodistrofia. A infecção, pelo vírus, dos adipócitos e dos macrófagos (considerados reservatórios de replicação viral) presentes no tecido adiposo promove liberação de proteínas virais, alterando o fenótipo adipocitário. Além disso, quando infectados pelo HIV, os macrófagos mudam seu fenótipo de um padrão anti-inflamatório (M2) para um pró-inflamatório (M1), com a secreção de citocinas pró-inflamatórias, resultando na alteração da produção de adipocinas e na indução de resistência à insulina.^{78,80}

Para o tratamento da LAHIV, além do manejo farmacológico para as anormalidades metabólicas associadas, deve-se considerar a troca da TARV por drogas menos relacionadas com a lipodistrofia, o que promove redução do processo in-

flamatório no tecido adiposo, ressaltando-se, porém, que os impactos negativos sobre a função adipocitária persistem e que não há reversão da lipodistrofia.^{78,79} O uso de tesamorelina, um análogo do fator de liberação do hormônio de crescimento (aGHRH), reduz o excesso de gordura visceral e está indicado para o tratamento da lipo-hipertrofia visceral associada ao HIV.⁸³ Essa medicação, contudo, não está disponível no Brasil. O uso de metreleptina não foi aprovado, até o momento, para esses pacientes. Tratamentos cosméticos são indicados em alguns casos para reduzir os danos psicológicos das alterações fenotípicas. O tratamento cosmético pode ser

feito por meio de injeções subcutâneas de metacrilato, transplante autólogo de tecido adiposo para preenchimento facial ou, ainda, cirurgias reconstrutivas para casos mais severos. O excesso de tecido adiposo em algumas regiões pode ser cirurgicamente excisado ou removido por lipoaspiração, mas há risco de recorrência.^{80,84}

Por fim, ressalta-se que, com o início cada vez mais precoce da TARV, levando a uma redução efetiva da replicação viral sistêmica, e com a utilização de novas drogas com menor toxicidade metabólica, espera-se menor ocorrência de lipodistrofia nos pacientes infectados pelo HIV.⁷⁸

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A TARV diminuiu substancialmente a morbimortalidade da infecção por HIV/AIDS; atualmente, esses pacientes apresentam sobrevida semelhante à da população geral.	A
A própria infecção pelo HIV, o <i>status</i> inflamatório crônico subclínico e o uso contínuo da TARV propiciam o aparecimento de distúrbios metabólicos, incluindo resistência à insulina, DM, dislipidemia e lipodistrofia.	A
Pacientes infectados pelo HIV apresentam maior risco para DCVs em comparação a controles não infectados. No entanto, nos últimos anos, tem sido observada redução progressiva da taxa de mortalidade por DCVs.	A
O bom controle dos fatores de risco tradicionais, como tabagismo, hipertensão, dislipidemia e DM, e o uso de drogas antirretrovirais com melhor perfil metabólico podem explicar esses achados.	B
A MTF consiste em droga de primeira linha para o tratamento do DM, podendo ser utilizada em pacientes com pré-diabetes. Como terapia de segunda linha, podem ser usadas as demais classes de antidiabéticos orais e/ou a insulina, devendo ser respeitadas as particularidades.	D
O manejo da hipercolesterolemia, nessa situação, pode ser complicado pelo risco de interação medicamentosa entre as estatinas e as drogas antirretrovirais, requerendo seleção criteriosa e monitoração do tratamento.	B
As estratégias atuais para a redução do risco cardiovascular incluem o início precoce da TARV com base em drogas que apresentam menos efeitos metabólicos adversos e o monitoramento cuidadoso dos demais fatores de risco cardiovasculares durante o tratamento.	D

TARV: terapia antirretroviral; HIV: vírus da imunodeficiência humana; AIDS: síndrome da imunodeficiência humana; DM: diabetes *mellitus*; DCVs: doenças cardiovasculares; MTF: metformina.

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

- Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol.* 2012;41(2):433-45.
- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2005;352(1):48-62.
- Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011;62:141-55.
- Lorenzo-Redondo R, Fryer HR, Bedford T, Kim EY, Archer J, Kosakovsky Pond SL et al. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature.* 2016;530(7588):51-6.
- Guaraldi G, Rockwood K. Geriatric-HIV medicine is born. *Clin Infect Dis.* 2017;65(3):507-9.
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011;53(11):1120-6.
- Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Gerstoft J et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV.* 2015;2(7):e288-98.
- 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(10):1179-84.
- 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 (D:A:D) study. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1224-9.

10. Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Pedersen C, Gers-toft J, Obel N. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7(9):e44575.
11. Polsky S, Floris-Moore M, Schoenbaum EE, Klein RS, Arnsten JH, Howard AA. Incident hyperglycaemia among older adults with or at-risk for HIV infection. *Antivir Ther*. 2011;16(2):181-8.
12. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614-22.
13. Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, De Wit S et al. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study. *HIV Med*. 2016;17(4):255-68.
14. Herrin M, Tate JP, Akgun KM, Butt AA, Crothers K, Freiberg MS et al. Weight Gain and Incident Diabetes Among HIV-Infected Veterans Initiating Antiretroviral Therapy Compared With Uninfected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(2):228-36.
15. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275(27):20251-4.
16. Koster JC, Remedi MS, Qiu H, Nichols CG, Hruz PW. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes*. 2003;52(7):1695-700.
17. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM, Hrovat M, Farrar CT, Frontera W 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(6):E1666-73.
18. 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(10):2244-9.
19. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):111-9.
20. Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Simberkoff M, Goetz MB et al. HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS*. 2009;23(10):1227-34.
21. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284(4):472-7.
22. Tripathi A, Liese AD, Jerrell JM, Zhang J, Rizvi AA, Albrecht H et al. Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected persons: the impact of clinical and therapeutic factors over time. *Diabet Med*. 2014;31(10):1185-93.
23. Erlandson KM, Kitch D, Tierney C, Sax PE, Daar ES, Melbourne KM et al. Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism. *AIDS*. 2014;28(10):1451-61.
24. Nix LM, Tien PC. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):271-8.
25. Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: current concepts. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):453-62.
26. Samaras K. Prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in HIV-1 infection treated with combined antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(5):499-505.
27. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J Diabetes*. 2017;9(4):320-4.
28. Kim PS, Woods C, Georgoff P, Crum D, Rosenberg A, Smith M et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1591-3.
29. Diop ME, Bastard JP, Meunier N, Thevenet S, Maachi M, Capeau J et al. Inappropriately low glycosylated hemoglobin values and hemolysis in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(12):1242-7.
30. Polgreen PM, Putz D, Stapleton JT. Inaccurate glycosylated hemoglobin A1C measurements in human immunodeficiency virus-positive patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2003;37(4):e53-6.
31. Glesby MJ, Hoover DR, Shi Q, Danoff A, Howard A, Tien P et al. Glycated haemoglobin in diabetic women with and without HIV infection: data from the Women's Interagency HIV Study. *Antivir Ther*. 2010;15(4):571-7.
32. Slama L, Palella FJ Jr, Abraham AG, Li X, Vigouroux C, Pialoux G et al. Inaccuracy of haemoglobin A1c among HIV-infected men: effects of CD4 cell count, antiretroviral therapies and haematological parameters. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(12):3360-7.
33. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;58(1):1-10.
34. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M 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):1364-79.
35. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA 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(25 Suppl 2):S102-38.
36. van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, op't Roodt J, Joven J, Rabelink TJ et al. Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143(5):337-46.
37. Diehl LA, Fabris BA, Barbosa DS, De Faria EC, Wiechmann SL, Carrilho AJ. Metformin increases HDL3-cholesterol and decreases subcutaneous truncal fat in nondiabetic patients with HIV-associated lipodystrophy. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(10):779-86.
38. 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(7):420-6.
39. Song IH, Zong J, Borland J, Jerva F, Wynne B, Zamek-Gliszczynski MJ et al. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(4):400-7.

40. Post F. Adverse events: ART and the kidney: alterations in renal function and renal toxicity. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19513.
41. Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T, Ando M. Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J.* 2015;8(2):137-42.
42. Mulligan K, Yang Y, Wininger DA, Koletar SL, Parker RA, Alston-Smith BL et al. Effects of metformin and rosiglitazone in HIV-infected patients with hyperinsulinemia and elevated waist/hip ratio. *AIDS.* 2007;21(1):47-57.
43. Slama L, Lanoy E, Valantin MA, Bastard JP, Chermak A, Boutekajirt A et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir Ther.* 2008;13(1):67-76.
44. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9407):429-38.
45. Fan H, Tansi FL, Weihofen WA, Bottcher C, Hu J, Martinez J et al. Molecular mechanism and structural basis of interactions of dipeptidyl peptidase IV with adenosine deaminase and human immunodeficiency virus type-1 transcription transactivator. *Eur J Cell Biol.* 2012;91(4):265-73.
46. Goodwin SR, Reeds DN, Royal M, Struthers H, Laciny E, Yarasheski KE. Dipeptidyl peptidase IV inhibition does not adversely affect immune or virological status in HIV infected men and women: a pilot safety study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):743-51.
47. Onglyza (saxagliptin) prescribing information [Internet]. [accessed 2017 Apr 22]. Available from: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf.
48. Garcia de Lucas MD, Olalla Sierra J, Pina Fernandez J. Liraglutide treatment in a patient with HIV, type 2 diabetes and sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Diabetes Metab.* 2015;41(1):102-3.
49. Diamant M, van Agtmael M. Liraglutide treatment in a patient with HIV and uncontrolled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(5):e34.
50. Invokana (canagliflozin) prescribing information [Internet]. 2017 Jul [accessed 2017 Sep 13]. Available from: <http://www.invokanahcp.com/prescribing-information.pdf>.
51. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;104(3):257-62.
52. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(5):1045-52.
53. Rose H, Woolley I, Hoy J, Dart A, Bryant B, Mijch A et al. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism.* 2006;55(1):90-5.
54. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):787-96.
55. 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.
56. da Cunha J, Maselli LM, Stern AC, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: old and new drugs. *World J Virol.* 2015;4(2):56-77.
57. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi E et al. Provider compliance with guidelines for management of cardiovascular risk in HIV-infected patients. *Prev Chronic Dis.* 2013;10:E10.
58. Lang S, Lacombe JM, Mary-Krause M, Partisani M, Bidegain F, Cotte L 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;10(7):e0133358.
59. Moore RD, Bartlett JG, Gallant JE. Association between use of HMG CoA reductase inhibitors and mortality in HIV-infected patients. *PLoS One.* 2011;6(7):e21843.
60. Rasmussen LD, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N. Statin therapy and mortality in HIV-infected individuals; a Danish nationwide population-based cohort study. *PLoS One.* 2013;8(3):e52828.
61. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(14):1195-211.
62. Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol.* 2002;90(10b):50k-60k.
63. Rao A, D'Amico S, Balasubramanyam A, Maldonado M. Fenofibrate is effective in treating hypertriglyceridemia associated with HIV lipodystrophy. *Am J Med Sci.* 2004;327(6):315-8.
64. Wohl DA, Tien HC, Busby M, Cunningham C, Macintosh B, Napravnik S et al. Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for the treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis.* 2005;41(10):1498-504.
65. Saeedi R, Johns K, Frohlich J, Bennett MT, Bondy G. Lipid lowering efficacy and safety of Ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients. *Lipids Health Dis.* 2015;14:57.
66. Calza L, Manfredi R, Verucchi G. Myocardial infarction risk in HIV-infected patients: epidemiology, pathogenesis, and clinical management. *AIDS.* 2010;24(6):789-802.
67. Tebas P, Henry WK, Matining R, Weng-Cherng D, Schmitz J, Valdez H et al. Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. *PLoS One.* 2008;3(4):e2021.
68. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis.* 2006;42(9):1325-32.
69. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dube MP et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(7):569-76.
70. Monsuez JJ, Charniot JC, Escaut L, Teicher E, Wyplosz B, Couzigou C et al. HIV-associated vascular diseases: structu-

- ral and functional changes, clinical implications. *Int J Cardiol.* 2009;133(3):293-306.
71. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P 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(9939):241-8.
 72. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: 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):2935-59.
 73. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
 74. Thompson-Paul AM, Lichtenstein KA, Armon C, Palella FJ Jr, Skarbinski J, Chmiel JS et al. Cardiovascular disease risk prediction in the HIV Outpatient Study. *Clin Infect Dis.* 2016;63(11):1508-16.
 75. Krikke M, Hoogveen RC, Hoepelman AI, Visseren FL, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Med.* 2016;17(4):289-97.
 76. Friis-Moller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(5):491-501.
 77. Shahbaz S, Manicardi M, Guaraldi G, Raggi P. Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infected patients: a true or perceived risk? *World J Cardiol.* 2015;7(10):633-44.
 78. Capeau J, Magre J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Bereziat V et al. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. *Endocr Dev.* 2010;19:1-20.
 79. Garg A. Clinical review#: lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-25.
 80. Anuurad E, Bremer A, Berglund L. HIV protease inhibitors and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(5):478-85.
 81. Lagathu C, Kim M, Maachi M, Vigouroux C, Cervera P, Capeau J et al. HIV antiretroviral treatment alters adipokine expression and insulin sensitivity of adipose tissue in vitro and in vivo. *Biochimie.* 2005;87(1):65-71.
 82. Caron M, Auclair M, Vissian A, Vigouroux C, Capeau J. Contribution of mitochondrial dysfunction and oxidative stress to cellular premature senescence induced by antiretroviral thymidine analogues. *Antivir Ther.* 2008;13(1):27-38.
 83. Stanley TL, Feldpausch MN, Oh J, Branch KL, Lee H, Torriani M et al. Effect of tesamorelin on visceral fat and liver fat in HIV-infected patients with abdominal fat accumulation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(4):380-9.
 84. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies: new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):522-34.

Manifestações reumatológicas do diabetes *mellitus*

Introdução

Ínumeras associações entre diabetes *mellitus* (DM) e doenças musculoesqueléticas já foram descritas. Complicações musculoesqueléticas podem ocorrer em aproximadamente 36 a 75% dos pacientes com DM. Algumas dessas associações são indiretas, com fatores em comum tanto com o DM quanto com a 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 contração de Dupuytren, ou ocorrem com mais frequência em familiares não diabéticos, como a espôndilo-hiperostose difusa idiopática (*diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*, DISH). Outras, por sua vez, podem ser consideradas complicações do diabetes. A exposição crônica à hiperglicemia leva à formação de produtos finais da glicação avançada não enzimática (*advanced glycation end-products*, AGEs) e de receptores de AGE (RAGEs) nas estruturas ricas em coláge-

no, tornando o sistema musculoesquelético mais suscetível a dor, rigidez, limitação articular e lesão tecidual. Síndromes fibrosantes associadas ao diabetes incluem: capsulite adesiva (CA) do ombro, tenossinovite de Quervain, dedo em gatilho, síndrome do túnel do carpo, contração de Dupuytren e quiroartropatia diabética. A prevalência de distúrbios em mãos e em ombros é maior em pacientes com diabetes do que naqueles sem o diagnóstico.¹⁻⁶

Os conhecidos estudos *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e, por conseguinte, *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) avaliaram as manifestações reumatológicas de 1.217 pacientes com média de duração de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) de 31 anos. Síndrome do túnel do carpo, CA, tenossinovite de flexor, contração de Dupuytren ou sinal da prece positivo estavam presentes em 66% desses pacientes. Tenossinovite de flexor, CA e contração de Dupuytren foram mais frequentes no grupo em tratamento convencional do DM, em comparação com o grupo em tratamento intensivo.³

No Quadro 1, constam as associações mais importantes entre DM e doenças reumatológicas, as quais serão comentadas a seguir.⁴⁻⁶

Quadro 1. Associações mais importantes entre DM e patologias reumatológicas.

Manifestações (sinonímias)
Quiroartropatia diabética (síndrome das mãos rígidas ou da mobilidade articular limitada)
Contração de Dupuytren
Tenossinovite de flexor palmar (dedo em gatilho ou tenossinovite estenosante do flexor de um dedo)
Tenossinovite de Quervain (tenossinovite do abdutor longo e extensor curto do polegar)
Síndrome do túnel do carpo
Síndrome da dor complexa regional do tipo 1 (algoneurodistrofia, algodistrofia, distrofia neurológica simpática reflexa ou atrofia de Sudeck)
Ombro congelado (capsulite adesiva do ombro)
Periartrite (tendinite) calcária de ombro (tendinite insercional calcificada ou manguito rotador calcificado)
Espôndilo-hiperostose difusa idiopática (doença de Forestier ou hiperostose anquilosante)
Piomiosite
Artrite séptica
Amiotrofia
Infarto muscular diabético (mionecrose asséptica ou mionecrose diabética)
Artropatia de Charcot (neuroartropatia)
Osteólise (osteodistrofias reabsortiva e diabética)

Quiroartropatia diabética

Também chamada de síndrome da mobilidade articular limitada, caracteriza-se por deformidade em flexão dos dedos das mãos, com espessamento da pele, do tecido conjuntivo periarticular e da fáscia palmar, resultando em limitação da extensão das articulações metacarpofalangianas e interfalangianas. Em casos mais graves, acomete também outras articulações. Quando a pele se mostra brilhante, espessada e enrijecida, tem-se esclerodactilia diabética ou lesão escleroderma-símile, que, às vezes, antecede a limitação da mobilidade articular (LMA).⁷

O termo “artropatia” não é adequado, porque o processo fisiopatológico envolve estruturas periarticulares, e não a articulação *per se*.⁴

Embora possa ocorrer precocemente no curso da doença (D), é mais comum em indivíduos com DM1 que apresentam controle inadequado e longa evolução.⁸ A prevalência aumenta com a idade e com a presença de tabagismo.² Segundo alguns autores, seu aparecimento deve ser visto como um sinal de alerta, apontando para maior risco de desenvolvimento de microangiopatia e microalbuminúria.⁹

Tem como causa a glicação de colágeno, que altera suas características funcionais e estruturais. Tanto a microangiopatia como a neuropatia podem agravar o problema.² Craig *et al.*¹⁰ encontraram relação entre a espessura da fáscia plantar, interpretada como uma medida de glicação tecidual, e o desenvolvimento de complicações microvasculares em adolescentes com DM1.¹⁰ A prevalência de quiroartropatia em DM1 já foi maior e diminuiu nos últimos 20 a 30 anos, provavelmente como consequência da intensificação do controle glicêmico que ocorreu nessas décadas.¹¹⁻¹³ O estudo DCCT/EDIC mostrou que alterações musculoesqueléticas são mais comuns que retinopatia ou nefropatia em indivíduos com DM1 de longa evolução, estando presentes em 60% deles, e a LMA ocorreu em 22% dos casos.³

A quiroartropatia, em geral, é indolor, mas as contraturas dificultam a execução de movimentos finos das mãos. Deve-se efetuar pesquisa de LMA em pacientes diabéticos, especialmente nos do tipo 1, com longa evolução e controle glicêmico insatisfatório (B). 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 (B). Em associação com a quiroartropatia, outras alterações das mãos discutidas a seguir possibilitam introduzir um conceito genérico de “mão diabética”.^{1,14,15}

A LMA pode acometer, também, outras articulações, como punho, cotovelo, quadril e coluna. Idosos com diabetes podem ter, além de redução do movimento de tornozelo, quadril e ombro, anormalidades de tendões observadas por métodos ultrassonográficos.¹⁶ Alterações da biomecânica dos pés e distúrbios da marcha relacionados com a LMA colocam os pacientes em risco de ulceração.¹⁷

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 (C).¹⁸

A LMA é considerada um quadro irreversível e sem tratamento curativo específico. Fisioterapia e terapia ocupacional podem prevenir ou retardar a progressão da rigidez articular, aumentando sua funcionalidade. Analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais ou injeções locais de corticosteroides podem ser utilizados como tratamento sintomático da tendinite ou das contraturas dos tendões. A cirurgia é reservada a casos de contraturas mais graves (D). Recomendam-se a cessação do tabagismo e o melhor controle glicêmico. A glicação do colágeno pela formação de produtos finais de glicação (AGEs) e o subsequente aumento de ligações cruzadas do colágeno fazem parte da patogênese. Ainda em fase experimental, medicamentos que agem na formação ou na remoção de AGEs estão em estudo.¹²

Contratura de Dupuytren

Caracteriza-se pela proliferação da fáscia palmar, com sua aderência à pele e aos tendões flexores, sobretudo do quarto e quinto quirodáctilos; em pacientes com diabetes, atinge especialmente o terceiro e quarto quirodáctilos. Sua prevalência aumenta com a idade e é de pelo menos o dobro que em não diabéticos,² acometendo 7 a 9% dos indivíduos com DM.^{3,19} 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 instituir exercícios de extensão. Indica-se tratamento cirúrgico quando a incapacidade funcional é importante e tem bons resultados iniciais, mas elevada taxa de recorrência (D).^{4,6,15,20}

Recentemente, um tratamento alternativo à cirurgia está sendo realizado. Trata-se da injeção de colagenase de *Clostridium histolyticum* na fáscia palmar espessada, o que melhora a contratura e o movimento, embora possam surgir alguns eventos adversos.²¹

Tenossinovite de flexor palmar 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 fazer o movimento passivamente, com o auxílio do polegar contralateral. Os pacientes referem desconforto palmar durante o movimento dos dedos envolvidos, com estalo doloroso de instalação gradual ou aguda ao flexionar ou estender os dedos, que podem estar em posição fixa, geralmente em flexão (B).²²

Com frequência, a infiltração com corticosteroide na bainha do tendão sintomático é curativa,² embora menos eficaz em indivíduos com diabetes, e o efeito sistêmico do corticoide de ação prolongada injetado pode piorar o controle glicêmico (B).^{22,23} Podem-se indicar anti-inflamatórios não hormonais,

bem como o uso de órteses em pacientes que recusarem a infiltração (B).²² Em casos refratários, cirurgia para liberação do tendão pode ser necessária, mas é também menos eficaz em pacientes diabéticos, verificando-se maior índice de recorrência e menor grau de satisfação após o procedimento.²³

Síndrome do túnel do carpo

A compressão do nervo mediano na 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 indivíduos com DM e neuropatia.^{22,24}

Plastino *et al.*²⁵ observaram, em estudo caso-controle, que as anormalidades do metabolismo glicêmico eram extremamente comuns em indivíduos com síndrome do túnel do carpo idiopática; 80% deles tinham resistência à ação da insulina, 45% apresentavam intolerância à glicose e 14% tinham sido diagnosticados com DM.²⁵ Por sua vez, metanálise recente observou que tanto pacientes com DM1 quanto com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) têm mais risco de desenvolver síndrome do túnel do carpo, embora o inverso não seja tão claro, sendo questionável a necessidade de exclusão de anormalidades glicêmicas em indivíduos com síndrome do túnel do carpo idiopática.²⁶

Parestesia no território do nervo mediano costuma ocorrer quando da aplicação das duas principais manobras propedêuticas que sugerem essa síndrome: os testes de Phalen (flexão palmar dos punhos em 90° durante 1 minuto) 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 indivíduos com quadro clínico mais grave e que não respondem ao tratamento conservador ou que têm disfunção motora (B).²⁷

O quadro clínico é variável, mas, em geral, o sintoma principal compreende dor ou parestesias do polegar até a metade do quarto dedo, com mais intensidade à noite. Em casos mais avançados, pode haver comprometimento motor, com hipotrofia muscular da região tenar, diminuição da força e dificuldade para a execução de movimentos finos de preensão.⁴

O tratamento inclui 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 não foram realizados estudos adequados sobre a sua utilização em indivíduos com diabetes. A cirurgia para descompressão, em casos refratários, é mais eficaz para diminuir os sintomas (A).^{6,28,29}

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 um membro. Ocorre, normalmente, após lesão nervosa, trauma, cirurgia ou imobilização. A dor é contínua e tem pa-

drão neuropático, com sensação de queimação, hiperalgesia, alodinia e disestesias. Além da dor, costumam ocorrer modificações vasomotoras e autonômicas no membro acometido, com alteração de temperatura e coloração, bem como edema, hiper-hidrose e alterações tróficas (na pilificação, em unhas ou na pele), podendo haver, ainda, diminuição da função do membro (fraqueza, tremor ou distonia). Também é conhecida como distrofia simpática reflexa ou algoneurodistrofia. Nos membros superiores, pode evoluir para síndrome do ombro congelado ou “mão em garra” (deformidade permanente em flexão dos dedos).^{30,31} O acometimento simultâneo de ombro e mão, na síndrome da dor complexa regional do tipo 1, caracteriza a síndrome ombro-mão.

Acredita-se que o DM, o hipertireoidismo, o hiperparatireoidismo e a hipertrigliceridemia isolada (dislipidemia do tipo IV) possam predispor ao seu aparecimento. É, com frequência, subdiagnosticada.³¹ Seu diagnóstico precoce é importante, pois a pronta instituição do tratamento fisioterápico resulta em melhor evolução (A). O objetivo do tratamento é restaurar a função da extremidade acometida e prevenir ou minimizar alterações tróficas do sistema musculoesquelético. Analgésicos comuns e anti-inflamatórios não hormonais podem ser utilizados para alívio de dor leve ou moderada. Tratamentos tópicos com lidocaína, mistura eutética de anestésicos locais (*eutectic mixture of local anesthetics*, EMLA®), capsaicina ou dimetilsulfóxido (DMSO) podem também ser considerados. Em casos de dor refratária, usam-se opioides ou realiza-se bloqueio neuronal (A). Para melhorar o processo inflamatório, podem-se usar corticosteroides ou anti-inflamatórios não hormonais. No manejo da dor crônica, lançam-se mão de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina ou nortriptilina) e anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina, pregabalina ou fenitoína). Os bisfosfonatos e a calcitonina podem ser utilizados para o tratamento da dor óssea. Por sua vez, as alterações vasomotoras podem ser tratadas com bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina), simpatolíticos (fenoxibenzamina e fentolamina) e/ou bloqueio neuronal. Relaxantes musculares, como benzodiazepínicos e ciclobenzaprina, não são efetivos na distonia, sendo o baclofeno o tratamento de primeira linha para tal condição (A).^{30,32}

Capsulite adesiva do ombro

A 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.

A prevalência de CA na população geral é em torno de 2%, sendo mais comum em indivíduos com DM, tanto tipo 1 quanto tipo 2, e com intolerância à glicose (pré-diabetes). Metanálise mostrou que a prevalência de CA em pacientes com DM é de 13,4%, e 30% dos pacientes com CA têm DM.³³ No estudo DCCT/EDIC, 31% dos pacientes apresentaram esse problema.³ Apesar de dados epidemiológicos estabelecerem a relação entre DM e CA, uma associação fisiopatológica ainda não foi bem definida. Presume-se que a CA possa estar relacionada a complicações micro e macrovasculares do DM e ser

secundária ao acúmulo de produtos finais de glicação mesmo em estágios iniciais.^{34,35} A presença de CA associa-se à idade do paciente e à duração do DM.³⁴

Tem como alteração patológica básica o espessamento da cápsula articular, que adere à cabeça do úmero, resultando em redução acentuada do volume da articulação glenoumeral.³⁶ As principais queixas são dor crônica e rigidez progressiva. Ocorre perda da amplitude de movimento da articulação, resultando em disfunção, dificuldade de rotação externa e abdução do ombro acometido. Indivíduos com diabetes têm quadros, em geral, menos dolorosos, porém com maior duração e pior resposta ao tratamento.³⁷

Durante o exame físico, deve-se analisar 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 a 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 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). Devem-se testar, também, a abdução e a rotação externa passivamente. O normal é rodar e abduzir, no mínimo, 90° (B).³⁸

O diagnóstico é eminentemente clínico, reservando-se os exames de imagem para casos com dúvida diagnóstica.³⁸ Outras condições que podem ser consideradas como diagnóstico diferencial de um paciente com rigidez dolorosa de ombro são: artropatia acromioclavicular, doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide etc.), tendinopatia de bíceps, osteoartrite glenoumeral, neoplasias, tendinopatia do manguito rotador, degeneração de disco cervical e bursite subacromial e subdeltóidea.³⁶ A radiografia simples tem função diagnóstica limitada, sendo normal na maioria dos casos, mas é um exame que pode ser útil, se indicado para excluir outras causas em caso de dor crônica nos ombros, tais como tumores de Pancoast, artrite glenoumeral avançada, fraturas patológicas, necrose avascular, tendinite calcária do ombro e tendinopatia bicipital (B).³⁶ O exame de ultrassonografia também pode ajudar, observando-se a limitação do deslizamento do tendão do músculo supraespinhoso abaixo do acrômio durante a elevação lateral e passiva do braço, o espessamento e a hiperecogenicidade sinovial, bem como a presença de coleções de líquido sinovial ao redor do tendão do bíceps no sulco bicipital.³⁹ A ressonância magnética de ombro não apresenta função diagnóstica para a CA, tendo utilidade na identificação de demais condições, tais como tendinopatia de manguito rotador e bursite subacromial.

Na maioria dos casos, a CA evolui de maneira espontânea, com recuperação completa entre 6 e 18 meses. Imobilização do ombro deve ser evitada.³⁶ O tratamento pode ser necessário na fase aguda dolorosa, constituindo-se essencialmente de analgesia e exercícios específicos de alongamento (D).⁴⁰ Acupuntura pode ser útil no tratamento da dor em ombro.³⁶ Podem-se usar anti-inflamatórios hormonais ou não hormonais, embora se deva considerar o risco de uso dessas drogas em pacientes diabéticos (A).⁴¹

Em casos de sintomas persistentes por mais de 6 a 8 semanas, podem-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 (B).⁴¹

Após a fase dolorosa, o tratamento consiste em exercícios e fisioterapia. Podem-se encaminhar casos refratários (após 6 a 12 semanas de tratamento conservador) para tratamento cirúrgico por artroscopia. Manipulação ativa do ombro após infiltração com anestésicos pode ser realizada, visando a desfazer as aderências da cápsula articular;⁴² no entanto, complicações como lesão neurológica, fraturas e rupturas tendíneas podem ocorrer, sobretudo nos casos de longa instalação.

Periartrite (tendinite) calcária do ombro

Também conhecida como tendinite insercional calcificada ou manguito rotador calcificado, caracteriza-se pelo depósito de hidroxapatita em tendões ou tecidos peritendíneos do manguito rotador, sendo, muitas vezes, assintomática. Também é mais comum em indivíduos diabéticos, coexistindo, em alguns casos, com a CA.⁴

Espôndilo-hiperostose difusa idiopática

A DISH, também conhecida como hiperostose anquilosante ou doença de Forestier, caracteriza-se por limitação progressiva da coluna vertebral, com calcificação dos ligamentos intervertebrais, formando pontes ósseas entre as vértebras (sindesmófitos), o que, diferentemente da osteoartrite primária, não provoca degeneração significativa do disco intervertebral. Pode ocorrer, também, calcificação de ligamentos e de tendões em outros locais, como crânio, pelve, calcanhares e cotovelos.⁴³ O acometimento é sistêmico, não explicado apenas por reação a fatores mecânicos locais.

Sua prevalência é três vezes maior no DM; entre os pacientes com hiperostose difusa, 12 a 80% têm DM ou intolerância à glicose.⁶ Postula-se que concentrações séricas de insulina e de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) mantidas prolongadamente elevadas nos pacientes diabéticos estimulem a neoformação óssea.⁴⁴ O controle glicêmico ou a presença de outras complicações diabéticas não parecem estar relacionados com o início ou com a piora da DISH.²

Na maioria dos casos, ocorre redução progressiva assintomática da mobilidade da coluna, e o diagnóstico, muitas vezes, é incidental, ao realizar radiografias de coluna ou de tórax por outro motivo. Queixas associadas podem incluir dor e rigidez matinal leve. As exostoses podem até resultar em disfagia. Não há tratamento específico; fisioterapia e anti-inflamatórios não hormonais podem ajudar no alívio dos sintomas, mas é preciso evitar o uso crônico dessas medicações.²

Piomiosite e artrite séptica

Consistem, respectivamente, em infecção bacteriana muscular e infecção bacteriana articular, em geral causadas 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 pela cultura do líquido sinovial. O tratamento específico é a antibioticoterapia. O diagnóstico precoce é importante para evitar 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).^{45,46}

Infarto muscular diabético

Trata-se de uma condição rara (menos de 200 casos descritos) que é observada em pacientes com DM, principalmente naqueles com tempo longo de doença e mal controlados. Também pode ser chamado de mionecrose asséptica ou mionecrose diabética. Apresenta-se como uma massa endurecida, dolorosa, não traumática, especialmente em coxa (mais de 80% dos casos). O diagnóstico é baseado em apresentação clínica típica e em achados radiológicos. Trombose venosa profunda faz parte do diagnóstico diferencial, devendo ser investigada para descartar essa hipótese. A ressonância magnética é o exame de imagem de escolha para o diagnóstico de infarto muscular diabético. Achados típicos de imagem de ressonância magnética incluem edema isoíntenso em janela de T1 e hiperintensidade heterogênea difusa em janela de T2 na área muscular acometida, além de edema subcutâneo e subfascial. O exame de ultrassonografia também pode ser alternativa no diagnóstico. A elevação da concentração da enzima muscular creatinoquinase pode ocorrer em aproximadamente 50% dos pacientes.²

Biópsia é reservada para casos atípicos, em que haja necessidade de diagnóstico diferencial, como hemorragia, flebite, piomiosite e miosite localizada. Quase todos os pacientes relatados apresentavam complicações microangiopáticas do DM, tais como retinopatia, nefropatia ou neuropatia. A fisiopatologia ainda é incerta. Sugere-se que possa ser secundário a aterosclerose, microangiopatia diabética, vasculite com trombose ou lesão de reperfusão após isquemia muscular. Há um bom prognóstico; o tratamento recomendado inclui antiagregantes plaquetários e/ou anti-inflamatórios.^{4,5} Tratamento cirúrgico pode ser necessário, caso se desenvolva síndrome compartimental.^{2,4,5,47}

Outras manifestações

A artropatia de Charcot e a osteodistrofia não serão discutidas neste capítulo por serem associadas à neuropatia periférica e ao pé diabético, sendo, portanto, complicações da neuropatia diabética. É preciso lembrar, porém, que a artropatia de Charcot pode acometer outras articulações. Da mesma maneira, deve-se ter em mente que a amiotrofia, em geral, acomete homens idosos com DM2 e atrofia de musculatura proximal, sobretudo dos membros inferiores, como forma de neuropatia. Pacientes com artrite reumatoide (AR) têm maior risco de desenvolver DM1, e vice-versa, mas um estudo recente concluiu que essa associação parece estar limitada a pacientes com AR e anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (*anti-cyclic citrullinated peptide*, anti-CCP).² A prevalência de osteoartrose de pequenas e grandes articulações é maior em pacientes com DM do que na população geral, mas essa relação permanece incerta. A utilização prejudicada de glicose em pacientes com DM pode estar relacionada com a produção inadequada de glicosaminoglicanas e proteoglicanas.⁵

Quadro 2. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Deve-se efetuar pesquisa de LMA em pacientes diabéticos, especialmente nos do tipo 1, com longa evolução e controle glicêmico insatisfatório.	B
Pesquisa-se a limitação da mobilidade das mãos pelo sinal de prece e pela alteração verificada ao encostar-se a palma da mão em uma mesa.	B
Não há tratamento específico para a LMA. Existem algumas evidências de que a melhora do controle glicêmico auxilie a evolução. Fisioterapia e exercícios de alongamento podem amenizar o quadro.	D
A LMA pode inviabilizar, se necessário for, a intubação do paciente.	C
A contratura de Dupuytren é mais comum em diabéticos. O tratamento consiste em melhora do controle glicêmico, fisioterapia e, eventualmente, tratamento cirúrgico.	D
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 a tendão ou bainha dos flexores, podendo resultar em limitação de movimentos e desconforto ou dor palmar durante os movimentos.	B
O tratamento da tenossinovite de flexor (ou dedo em gatilho) consiste, de início, em injeção de corticosteroide no tendão flexor sintomático, frequentemente curativo. No caso de pacientes que não desejem tratamento invasivo, deve-se tentar a administração de anti-inflamatórios não hormonais ou o uso de bandagens.	B

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Deve-se efetuar diagnóstico de síndrome do 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 situações duvidosas, caso se considere descompressão cirúrgica.	B
O tratamento da síndrome do túnel do carpo é essencialmente conservador, incluindo fisioterapia, terapia ocupacional e injeção local de corticosteroides. Não se recomenda o uso de anti-inflamatórios não hormonais. O tratamento cirúrgico traz resultados melhores do que o clínico em pacientes com quadros mais graves de síndrome do túnel do carpo.	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.	A
Para o tratamento da síndrome da dor complexa regional, é essencial considerar fisioterapia e terapia medicamentosa para controlar a dor crônica (antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, corticosteroides orais, neurolépticos ou bloqueio neuronal).	A
Por meio do teste de Apley e da mobilidade passiva para diagnóstico de CA do ombro, devem-se pesquisar pacientes diabéticos com queixa de dor ou limitação do movimento dos ombros.	B
Embora o diagnóstico de capsulite seja clínico, deve-se considerar radiografia no diagnóstico diferencial de dor no ombro para excluir outras causas.	B
O uso de anti-inflamatórios não hormonais e de corticosteroides orais oferece melhora sintomática na fase aguda dolorosa. Deve-se avaliar a relação risco-benefício do uso de tais drogas em pacientes diabéticos.	A
Pacientes com sintomas persistentes de dilatação articular podem ser tratados com injeção intra-articular de corticosteroides e solução salina.	B
Após a fase dolorosa, o tratamento da CA do ombro consiste em exercícios e fisioterapia.	B
É preciso sempre considerar artrite séptica e piomiosite como diagnósticos diferenciais de artrites (especialmente monoartrites) e miosites, respectivamente, em pacientes diabéticos.	A

LMA: limitação da mobilidade articular; DM: diabetes mellitus; capsulite adesiva.

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

- Mustafa KN, Khader YS, Bsoul AK, Ajlouni K. Musculoskeletal disorders of the hand in type 2 diabetes mellitus: prevalence and its associated factors. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(7):730-5.
- Merashli M, Chowdhury TA, Jawad AS. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *QJM*. 2015;108(11):853-7.
- Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, Cleary PA, Diminick L, Harth J et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1863-9.
- Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(4):681-99.
- Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003;114(9):753-7.
- Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med*. 2003;37(1):30-5.
- 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.
- Gerrits EG, Landman GW, Nijenhuis-Rosien L, Bilo HJ. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: a minireview. *World J Diabetes*. 2015;6(9):1108-12.
- 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 mellitus between 1976-78 and 1998. *J Pediatr*. 2001;138(1):33-7.
- 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;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.

16. Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility (LJM) in elderly subjects with type II diabetes mellitus. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(2):135-40.
17. Mineoka Y, Ishii M, Tsuji A, Komatsu Y, Katayama Y, Yamauchi M et al. Relationship between limited joint mobility of the hand and diabetic foot risk in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2017;9(6):628-33.
18. 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.
19. Kiani J, Goharifar H, Moghimbeigi A, Azizkhani H. Prevalence and risk factors of five most common upper extremity disorders in diabetics. *J Res Health Sci.* 2014;14(1):92-5.
20. Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: a forgotten complication? *J Diabetes Complications.* 2010;24(3):154-62.
21. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med.* 2009;361(10):968-79.
22. Akhtar S, Bradley MJ, Quinton DN, Burke FD. Management and referral for trigger finger/thumb. *BMJ.* 2005;331(7507):30-3.
23. Huang HK, Wang JP, Wang ST, Liu YA, Huang YC, Liu CL. Outcomes and complications after percutaneous release for trigger digits in diabetic and non-diabetic patients. *J Hand Surg Eur Vol.* 2015;40(7):735-9.
24. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1783-8.
25. 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. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(3):186-90.
26. Pourmemari MH, Shiri R. Diabetes as a risk factor for carpal tunnel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016;33(1):10-6.
27. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ.* 2007;335(7615):343-6.
28. O'Connor D, Marshall S, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003219.
29. Verdugo RJ, Salinas RS, Castillo J, Cea JG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD001552.
30. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RS, Richardson K, Swan M et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med.* 2013;14(2):180-229.
31. Serban AL, Udrea GF. Rheumatic manifestations in diabetic patients. *J Med Life.* 2012;5(3):252-7.
32. 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.
33. Zreik NH, Malik RA, Charalambous CP. Adhesive capsulitis of the shoulder and diabetes: a meta-analysis of prevalence. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016;6(1):26-34.
34. Itoi E, Arce G, Bain GI, Diercks RL, Guttman D, Imhoff AB et al. Shoulder stiffness: current concepts and concerns. *Arthroscopy.* 2016;32(7):1402-14.
35. Sorensen CJ, Hastings MK, Lang CE, McGill JB, Clark BR, Bohnert KL et al. Relationship of shoulder activity and skin intrinsic fluorescence with low level shoulder pain and disability in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31(6):983-7.
36. Ewald A. Adhesive capsulitis: a review. *Am Fam Physician.* 2011;83(4):417-22.
37. 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(1):73-82.
38. Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen shoulder. *BMJ.* 2005;331(7530):1453-6.
39. Park M, Park JS, Ahn SE, Ryu KN, Park SY, Jin W. Sonographic findings of common musculoskeletal diseases in patients with diabetes mellitus. *Korean J Radiol.* 2016;17(2):245-54.
40. 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.
41. Buchbinder R, Green S, Youd JM, Johnston RV. Oral steroids for adhesive capsulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD006189.
42. Nagy MT, Macfarlane RJ, Khan Y, Waseem M. The frozen shoulder: myths and realities. *Open Orthop J.* 2013;7:352-5.
43. Utsinger PD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis.* 1985;11(2):325-51.
44. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(3):287-92.
45. Margaretten ME, Kholwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA.* 2007;297(13):1478-88.
46. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am J Med.* 2004;117(6):420-8.
47. Horton WB, Taylor JS, Ragland TJ, Subauste AR. Diabetic muscle infarction: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3(1):e000082.

Diabetes e substâncias antipsicóticas

Doenças psiquiátricas

Pacientes portadores de doenças psiquiátricas apresentam elevada associação com outros distúrbios orgânicos, que podem ser incapacitantes e estarem ligados a altos custos psicológicos, sociais e econômicos. Dados americanos mostram uma incidência pronunciada de várias doenças psiquiátricas, como esquizofrenia (1%), transtornos bipolares (2%) e depressão maior (8%).¹

Quando analisadas as causas de morte desses pacientes, nota-se que cerca de 60% delas decorrem de causas orgânicas, sendo os distúrbios cardiovasculares os fatores mais importantes (B).²

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).¹ 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).²

Há mais de duas décadas, 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).³ Os trabalhos mais consistentes relatam que os pacientes com esquizofrenia e distúrbios afetivos apresentam 1,5 a 2 vezes maior prevalência de diabetes *mellitus* (DM) e obesidade do que a população geral (B).⁴ Estudos menores associam essas condições também a outros distúrbios psiquiátricos.

Enger *et al.* (B)⁴ 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.

Recentemente, Holt *et al.* (B)⁵ mostraram aumento da frequência e gravidade do DM em pessoas com doenças mentais severas do que naqueles sem essas condições.

Pillinger *et al.* (B),⁶ numa metanálise recente, publicaram que a homeostase da glicose é alterada desde o início do aparecimento da esquizofrenia, indicando que esses pacientes estão em risco elevado de se tornarem diabéticos.

Interação etiológica

Desde 1960 já se dava atenção à interação gene-ambiente e sua relação com DM (B)⁷ quanto à hipótese do *thrifty y 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 sobrevivência. Certas populações com genes poderiam ativar esse mecanismo, diminuindo com isso o metabolismo basal, com conseqüente 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).^{8,9}

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).¹⁰

Desde os anos 1990, já era 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, levariam à interação com fatores ambientais, induzindo a psicose. Dentre eles, foram identificados os genes CACNB2, CACNA1C, CACNA1I, GRIN2A e HCN1 (B).¹¹⁻¹³ 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).⁹

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).^{14,15} Thakore *et al.* (C)¹⁶ 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).¹⁷

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 está intimamente relacionado à adesão e ao percentual da resposta aos medicamentos antipsicóticos. 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).¹⁸ 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).¹⁹ São chamados de antipsicóticos de primeira geração (APG), convencionais ou típicos. Hoje ainda são encontrados vários componentes desse grupo, como: perfenazina, flufenazina, trifluoperazina, haloperidol, pimozida, tioxixeno 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).²⁰ Esse fato corrobora a hipótese dopaminérgica (mudanças na transmissão dopaminérgica no cérebro seriam responsáveis pela esquizofrenia) (B).²¹

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).²² 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 (ASG), 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 à 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_{2a}, sendo essa ação responsável pelo aparecimento de efeitos benéficos nos sintomas negativos, e uma importante diminuição nos efeitos colaterais extrapiramidais (B),²³ mantendo, embora com menor intensidade, o antagonismo aos receptores D2 dopaminérgicos (B).²¹ 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).¹

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 (B)²⁴ e de doença cardiovascular (DCV), sonolência, ganho de peso e dislipidemia (B).^{17,25} Esses fatores causam, por conseguinte, diminuição da adesão ao tratamento (B).²⁶ 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.^{27,28}

Kenji Iwaku *et al.* (C)²⁹ relataram um caso de um paciente com esquizofrenia o qual apresentou DM1 após iniciar uso de um ASG, e alguns meses depois teve cetoacidose; ao retirar a droga, o paciente entrou em *honeymoon* por 40 meses. O autor acredita que se um paciente fizer uso de um ASG numa fase em que o DM1 está instalando, a medicação poderia ser um fator de eclosão, similar a estresse, infecção severa ou uso de esteroides.

Quanto ao DM e sua correlação com o uso de antipsicóticos, a literatura apresenta várias evidências (B).^{1,17} O uso desse grupo de fármacos, além da possibilidade de causar o aparecimento do DM, 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. O mecanismo fisiopatológico ainda não é totalmente conhecido, porém 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).^{1,30}

Antipsicóticos mais recentes

Existem antipsicóticos mais novos (B),^{31,32} como o aripiprazol, liberado pela Food and Drug Administration (FDA) em novembro de 2003. Ele apresenta mecanismos de ação distintos dos ASG anteriores devido a diferente ação nos receptores D2 dopaminérgicos e ações nos receptores serotoninérgicos.

Ação diferenciada nos receptores D2 dopaminérgicos

Enquanto os outros antipsicóticos (APG e ASG) apresentam antagonismo, o aripiprazol é um agonista parcial dos receptores D2 dopaminérgicos (B).³²

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).³³ Demonstrou-se que o sistema dopaminérgico tem ação de agonista parcial.

Ações nos receptores serotoninérgicos

- **Receptores 5-HT_{2a}:** o aripiprazol apresenta a mesma ação dos ASG, ou seja, antagonismo levando à diminuição dos sintomas negativos e dos efeitos colaterais extrapiramidais (B);³⁴

- **Receptores 5-HT_{1a}:** o aripiprazol apresenta atividade agonista parcial e pode, com essa ação, diminuir atividade an-

siolítica e promover melhora na depressão, na cognição e nos sintomas negativos e extrapiramidais nos esquizofrênicos (B).³⁵

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).^{1,31}

Inter-relação do diabetes mellitus com os antipsicóticos

Estudos têm identificado uma associação entre o uso de alguns antipsicóticos, sobretudo a olanzapina e a clozapina,³⁶ 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).³⁰ Jesus C. (C)³⁷ mostra que, de acordo com a maior parte da literatura, de todos os antipsicóticos, clozapina seguido pela olanzapina parece ser o ASG mais relacionado com DM. A base para esses distúrbios metabólicos parece ser multifatorial quanto à origem e com interação com fator genético, meio ambiente e drogas. 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 (HbA1c), houve redução em ambos os grupos (B).³⁸

Quadro 1. Antipsicóticos atípicos e anormalidades metabólicas (B).¹

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 DM (B).¹ 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:** monitorar antes do início do tratamento e periodicamente: 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 DM. 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 DM. 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,³⁹ 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 DM e transtornos mentais já é conhecida desde o século XIX, ocorrendo duas a três vezes mais na população com esquizofrenia do que na normal, assim como a associação de ASG a ganho de peso e alteração no metabolismo da glicose e dos lipídios.

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.

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).⁴⁰

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 DM, 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).⁴¹

Conclusões

Estudos atuais chamam a atenção para os grandes benefícios que os antipsicóticos atípicos oferecem para determinados grupos de pacientes com distúrbios psiquiátricos. Entre-

tanto, 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
A associação de diabetes e excesso de peso a distúrbio bipolar e esquizofrenia é quase o dobro da população geral.	B
Interação etiológica com fatores genéticos e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.	B
Os antipsicóticos apresentam grupos diferentes com ações diversas entre eles e sobre o metabolismo.	B
Consensos recentes sugerem monitoramento no tratamento dessas doenças psiquiátricas.	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, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Referências bibliográficas

1. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
2. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. *British J Psychiatry*. 1997;171:502-8.
3. Mukherjee S, Decina P, Bocola V et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. 1996;37:68-73.
4. 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.
5. Holt RI, Mitchell AJ. Diabetes mellitus and severe mental illness: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(2):79-89.
6. Toby Pillinger et al. Impaired glucose homeostasis in first episode schizophrenia. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(3):261-69.
7. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet*. 1963;14:353-62.
8. Neel JV. The thrifty genotype revisited. In: Kobberlong J, Tattersall R, editors. *The genetics of diabetes mellitus*. London: Academic Press; 1992. p. 283-293.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Kelly J, Murray RM. What risk factors tell us about the causes of schizophrenia and related psychoses. *Curr Psychiatry Rep*. 2000;2:378-85.
13. Lencz T, Malhotra AK. Targeting the schizophrenia genome: a fast track strategy from GWAS to clinic. *Mol Psychiatry*. 2015 Jul;20(7):820-6.
14. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N England J Med*. 1998;338:171-9.
15. Chrousos GP, Charmandari E, Kino T. Glucocorticoid action networks: an introduction to systems biology. *J Clin Endo Metab*. 2004;89(2):563-4.
16. Thakore JH et al. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Intern J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:137-41.
17. Newcomer JW et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gene Psychiatry*. 2002;59: 337-45.
18. Kane JM. Management strategies for the treatment of schizophrenia. *J Clinical Psychiatry*. 1999;60 Suppl 12:13-7.
19. Creese I et al. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976;192:481-3.
20. Freedman R. The choice of antipsychotic drugs for schizophrenia. *NEJM*. 2005;353(12):1286-8.
21. Seeman P, Niznik HB. Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *FASEB J*. 1990;4:2737-44.
22. Remington G, Chong SA. Conventional versus novel antipsychotics: changing concepts and clinical implications. *J Psychiatry Neurosci*. 1999;24:431-41.
23. Stip E. Novel antipsychotics: Issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*. 2000;25:137-53.
24. Nishtala PS et al. Real-world risk of diabetes with antipsychotic use in older New Zealanders: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Feb;73(2):233-239.
25. Taylor DM et al. Atypical antipsychotics and weight gain: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101:416-32.
26. Wirshing, DA et al. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:856-65.
27. Lieberman JA et al. Effectiveness of antipsychotics drugs in patients with chronic schizophrenia. *NEJM*. 2005;353:1209-24.
28. 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.
29. Kenji Iwaku et al. Real-world risk of diabetes with antipsychotic use in older New Zealanders: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Feb;73(2):233-239.
30. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clinical Therapeutics*. 2004;26(12):1936-44.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Byars A et al. Aripiprazol, a dopamine-serotonin system stabilizer. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12 Suppl 3:S290.
35. 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.
36. Schulte PF. Risk of new-onset diabetes after long-term treatment with clozapine in comparison to other antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Apr;36(2):115-9.
37. Jesus C. et al. What evidence is there to show which antipsychotics are more diabetogenic than others? *Psychiatr Danub*. 2015 Sep;27 Suppl 1:S423-8.
38. 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.
39. Consenso brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Rev Bras Psiqu*. 2008;30(1):75-85.
40. Boden R et al. Antipsychotics linked to gestational diabetes. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(7):715-21.
41. Andrade S et al. Antipsychotic medication use among children and risk of diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2011;128:1135-41.

Diabetes *mellitus* e doença periodontal

Introdução

Doenças periodontais compreendem um grupo de condições crônicas inflamatórias induzidas por microrganismos que levam a inflamação gengival (gingivite) ou destruição do aparato de inserção do dente e perda óssea alveolar (periodontite). Grupos específicos de microrganismos anaeróbios Gram negativos no biofilme dental são reconhecidos como seus principais agentes etiológicos.¹ Entretanto, a maior parte do dano tecidual observado é causada de maneira indireta pela resposta do hospedeiro diante da infecção, e não pela agressão direta do agente infeccioso.²

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. Caracteriza-se pela deficiência de secreção da insulina e/ou sua incapacidade de exercer adequadamente seus efeitos. Alterações nos metabolismos lipídico e proteico também são frequentemente observadas. O DM e suas complicações são alguns dos problemas de saúde crônicos mais significativos e crescentes no mundo, afetando cerca de 415 milhões de pessoas.³ Aproximadamente 90% desses indivíduos apresentam diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2);³ no Brasil, mais de 9 milhões de adultos são afetados, representando 4,5% da população.⁴

De modo semelhante, as doenças periodontais afetam grande parte da população mundial. A gingivite, a forma mais prevalente, afeta indivíduos em todas as idades em maior ou menor extensão,⁵ podendo ser um sinal claro de pobre controle metabólico em crianças com diabetes *mellitus* do tipo 1 (DM1).⁶ Indivíduos com essa doença podem desenvolver resposta ao acúmulo bacteriano na gengiva de forma precoce e hiperinflamatória, quando comparados a não diabéticos.⁷ Trata-se de uma condição de tratamento relativamente simples, centrado em remoção de placa bacteriana e cálculo dentário e cuidados pessoais de higiene oral.

A periodontite, a forma mais destrutiva de doença periodontal, que em grau severo pode levar a perda dentária, está presente em 7,4% da população mundial, a sexta doença mais prevalente no mundo, com prevalência aumentada principalmente em indivíduos com mais de 40 anos.⁸ Seu tratamento é mais complexo, além do já descrito para a gingivite, que ocorre concomitantemente, e requer a instrumentação das bolsas periodontais para interromper o processo de destruição dos tecidos que circundam os dentes. Em determinados casos, requer também a utilização de antimicrobianos e/ou a realização de procedimentos cirúrgicos periodontais.⁹

Como observado em grandes levantamentos populacionais, os diabéticos apresentam risco elevado de periodontite quando comparados a não diabéticos^{10,11} É um dos principais fatores de risco modificadores sistêmicos da periodontite.¹² Foi estabelecido que a relação entre DM e periodontite ocorre de forma bidirecional. Enquanto processo infeccioso, é biologicamente plausível que a presença dessa doença influencie o controle metabólico de diabéticos.² Estudos clínicos têm confirmado essa relação e serão discutidos ao longo do texto.^{13,14} É importante ficar claro que a principal relação entre DM e doenças periodontais acontece quanto à periodontite, sendo por isso o foco principal desta diretriz.

Fisiopatologia da inter-relação de diabetes *mellitus* e doença periodontal

Muitos dos mecanismos pelos quais o DM influencia o periodonto têm fisiopatologia similar à das clássicas complicações micro e macrovasculares observadas com frequência nesses pacientes. Tais mecanismos foram revisados recentemente.² As citocinas inflamatórias, como as interleucinas (IL) 1 β , a IL-6 e a relação entre o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG), estão elevadas em indivíduos com DM e periodontite, em comparação com aqueles que apresentam apenas periodontite. A hiperglicemia associada ao DM leva a alterações na homeostasia do osso alveolar e à formação de produtos finais de glicosilação (AGEs), a qual desempenha um papel pró-inflamatório e pró-oxidativo nas células.² Os produtos finais da AGE acumulam-se em diabéticos 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.¹⁵ 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.¹⁶

A hiperglicemia eleva a expressão de RAGE, aumentando 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.² Por também ocorrer no periodonto, a formação de AGE, bem como 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 do tipo 2, comparados a controles não diabéticos.¹⁷

Embora neutrófilos estejam frequentemente hipofuncionais em diabéticos, acredita-se que monócitos/macrófagos hiper-responsivos sejam responsáveis por grande parte da degradação periodontal observada.² 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 [PGE₂], IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa [TNF- α], 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.¹⁸

Diabetes como fator de risco para doença periodontal

Em 1993, Løe publicou uma revisão que se tornou clássica, uma vez que sugeriu que a doença periodontal poderia ser a sexta maior complicação do DM. Os principais resultados abordados foram de dados de dois estudos, um realizado na Dinamarca com diabéticos do tipo 1 e outro na comunidade de índios Pima, no estado do Arizona, Estados Unidos, que apresenta alta prevalência de DM2. Em diabéticos do tipo 1, indivíduos de 30 a 40 anos apresentavam maior destruição periodontal, e aqueles com duração de DM maior do que 10 anos tinham maiores perdas do que aqueles com duração inferior.¹⁹ Dentre as principais conclusões, observou-se que em diabéticos do tipo 2 a prevalência de periodontite avançada era substancialmente maior e que a perda de inserção periodontal e a perda óssea alveolar ocorriam precocemente e em magnitude maior do que em não diabéticos.¹⁹ Evidências oriundas de vários estudos têm confirmado que o DM é fator de risco para a ocorrência de periodontite.¹² Uma metanálise de estudos observacionais, incluindo 47 estudos transversais e oito estudos do tipo coorte, revelou que o DM é um fator de risco para periodontite, com diabéticos apresentando maior perda de inserção clínica quando comparados a não diabéticos.¹²

Vários estudos foram realizados na comunidade de índios Pima. Um levantamento feito em 2.273 indivíduos encontrou 2,6 vezes mais doença periodontal entre portadores de DM do que entre os não diabéticos (A).²⁰ Um acompanhamento prospectivo demonstrou associação entre o controle glicêmico inadequado e o risco aumentado significativo de perda óssea alveolar progressiva, quando comparado a um grupo com bom controle glicêmico (A).²¹ Observações semelhantes também foram encontradas na população brasileira, em estudo transversal²² e longitudinal²³.

Estudos representativos da população americana foram realizados a partir do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).^{10,11} Utilizando dados do NHANES III, Tsai *et al.* encontraram que o grau de controle glicêmico foi a variável mais importante na determinação do risco para periodontite severa em diabéticos do tipo 2. Adultos com mau controle glicêmico (HbA1c > 9%) apresentaram, após ajuste para fatores de confundimento, 2,9 vezes maior probabilidade de periodontite severa do que não diabéticos. Por outro lado, não foram encontradas diferenças entre diabéticos com bom controle e não diabéticos.¹⁰ Garcia *et al.*¹¹, analisando o NHANES 2009-2012, observaram que o risco para periodontite aumenta à medida que crescem os níveis de glicemia. O *odds ratio* (OR) ajustado para os níveis de HbA1c 7,5%, 8%, 8,5% e 9% foi de 1,58, 1,65, 2,17 e 2,22, respectivamente. Outros estudos descrevem que entre diabéticos do tipo 2, aqueles que tiveram periodontite apresentam pior controle metabólico quando comparados aos que não manifestam a doença,^{24,25} assim como apresentam piores condições periodontais.¹⁸

Em diabéticos do tipo 1, a evidência de associação é menor,¹² mas estudos apontam resultados semelhantes aos de diabéticos do tipo 2.²⁶⁻²⁸ Em um estudo piloto prospectivo, indivíduos foram acompanhados após o tratamento periodontal, e foi observado que o estado periodontal daqueles com bom controle glicêmico e sem complicações e aqueles com controle moderado foi semelhante aos controles não diabéticos. Os diabéticos com controle metabólico fraco e/ou complicações múltiplas apresentaram maior extensão de destruição periodontal no período inicial e maior recorrência de bolsas profundas durante o período de acompanhamento.²⁶ Dois estudos caso-controle encontraram resultados semelhantes.^{27,28} Firatli²⁷ observou maior perda de inserção periodontal em diabéticos do tipo 1 quando comparados aos controles não diabéticos e correlação positiva entre a perda de inserção e o tempo de duração do DM. Lalla *et al.*²⁸, em uma amostra de indivíduos de 6 a 18 anos, em que cerca de 90% tinham DM1 (325 indivíduos), verificaram que, após ajuste para idade, gênero, etnia, sangramento gengival e frequência de visitas ao dentista, o DM estava associado à destruição periodontal (OR entre 1,84 e 3,72).²⁸

As manifestações clínicas de periodontite em diabéticos são mais pronunciadas, como já foi descrito. Além disso, diabéticos com descontrole glicêmico ou não diagnosticados podem apresentar abscessos periodontais recorrentes.²⁹ Os casos mais avançados de periodontite severa podem culminar com perda dentária, em pacientes diabéticos ou não. Entretanto, foi demonstrado em diferentes populações que a perda dentária total ou parcial está associada ao pobre controle glicêmico do DM.^{30,31} Entre adultos dentados, aqueles com DM têm maior número de perdas dentárias.³¹ Em média, adultos diabéticos perdem aproximadamente duas vezes mais o número de dentes do que aqueles sem DM, e um em cada cinco casos de edentulismo nos Estados Unidos está relacionado a essa doença.³² A perda da função mastigatória em consequência da perda de inserção periodontal e perda dentária devido a periodontite severa pode impactar a nutrição dos indivíduos, pois, com a disfunção mastigatória, alteram seus hábitos alimentares, geralmente incorporando mais amido e gorduras e menos frutas frescas e vegetais na dieta; assim, de forma indireta, podem influenciar o controle metabólico de diabéticos.³³

Obesidade e doença periodontal

Nas últimas décadas, os países industrializados ou em desenvolvimento sofreram um aumento substancial da prevalência de obesidade. A ocorrência concomitante de obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão constitui a síndrome metabólica, uma condição precursora para DM2 e doença cardiovascular.³⁴ Evidências têm mostrado que os tecidos adiposos podem servir como reservatórios de citocinas pró-inflamatórias e justificam a hipótese de que o aumento de gordura corporal ativar a resposta inflamatória do hospedeiro, favorecendo, dentre outras, a doença periodontal.³⁵

Estudos clínicos observacionais têm apontado associação entre doença periodontal e obesidade. Por exemplo, dados do terceiro levantamento nacional de saúde e nutrição dos Estados Unidos (NHANES III) demonstraram correlação entre índice de massa corporal, relação cintura-quadril e diversos parâmetros periodontais (perda de inserção, profundidade de sondagem, índice gengival e índice de cálculo). Revisões sistemáticas mais recentes têm confirmado essa associação.^{36,37} A metanálise realizada por Chaffee & Wenston,³⁶ a partir de dados de 29 estudos, demonstrou efeitos modestos, com probabilidade 35% maior de que obesos apresentem periodontite (OD = 1,35, intervalo de confiança 95%: 1,23 a 1,47). Martinez-Herrera *et al.*³⁷ observaram que, de 28 estudos incluídos na revisão, apenas dois não demonstraram associação entre obesidade e periodontite. Entretanto, embora seja biologicamente plausível que a obesidade possa contribuir para o aumento do risco de periodontite, o fato de a maioria dos estudos ser transversal, com grande variabilidade metodológica, dificulta a interpretação de associação ou causalidade entre as duas doenças.

Periodontite como fator de risco para o controle glicêmico de diabetes *mellitus*

Como já discutido, o DM é um fator de risco para a ocorrência de periodontite, mas, enquanto uma infecção, a ocorrência de periodontite também pode influenciar o controle glicêmico dos diabéticos.^{2,13,14} Foi sugerido que níveis elevados de proteína C reativa (PCR), IL-6 e TNF- α expressos durante o processo de destruição periodontal podem interferir negativamente no controle glicêmico. A relação bidirecional entre as doenças potencializa esse ciclo vicioso no DM, podendo levar a uma destruição periodontal mais rápida.² Estudos clínicos que geram melhor evidência, como os de coorte^{21,38-42} ou ensaios clínicos randomizados⁴³⁻⁴⁷, têm sido publicados nos últimos anos a fim de estudar essa relação.

Os principais estudos de coorte serão brevemente descritos. Demmer *et al.*³⁸ acompanharam não diabéticos com doença periodontal, durante um período de cinco anos, e observaram que os níveis glicêmicos desses pacientes se elevaram. Atribuíram esse aumento ao *status* periodontal, uma vez que, nos pacientes com maior número de sítios periodontais

com perda de inserção clínica igual ou superior a 5 mm, o aumento foi significativamente maior. Também estudando não diabéticos, Ide *et al.*³⁹ avaliaram 5.948 japoneses por sete anos com periodontite moderada, severa e sem bolsa periodontal. Associaram de forma significativa a periodontite moderada a severa com o aumento do risco para DM em análises não ajustadas, com uma redução dessa associação após ajuste para muitos fatores de confusão como triglicérides.

Uma série de estudos foi realizada na comunidade de índios Pima.^{21,40,41} Taylor *et al.*²¹ relacionaram a periodontite severa no período inicial de observação com a elevação do risco para maior descontrole da glicemia, após acompanhamento de dois anos. Saremi *et al.*⁴⁰, após onze anos de acompanhamento, verificaram que, após ajuste para idade, sexo, duração do DM, hipertensão e fumo, indivíduos com periodontite severa têm 3,2 vezes mais risco de mortalidade cardiorrenal quando comparados com sujeitos sem ou com periodontite leve a moderada. Em um acompanhamento de 22 anos, a fim de investigar o efeito da periodontite no desenvolvimento da nefropatia e da doença renal em estágio final, Shultis *et al.*⁴¹ concluíram que a periodontite é um preditor para o desenvolvimento dessas duas doenças. Em um estudo mais recente realizado no Brasil, Costa *et al.*⁴² observaram que, após o período médio de observação em torno de três anos, diabéticos do tipo 2 que tinham progressão de perda de inserção periodontal de pelo menos 2 mm em pelo menos um dente tiveram aumento de 0,84% de HbA1c, mesmo após ajuste para gênero e HbA1c no período inicial de avaliação. Esses estudos do tipo coorte são relevantes porque acompanham longitudinalmente o curso das duas doenças e podem determinar a sequência temporal com que se manifestam.

É amplamente conhecido que os ensaios clínicos randomizados (RCT) são o melhor tipo do estudo para avaliar a relação de causalidade entre um fator de risco e uma doença. A hipótese seria que a descontaminação e a diminuição da atividade inflamatória proporcionada pelo tratamento periodontal poderiam contribuir para o melhor controle glicêmico dos diabéticos. Entretanto, RCTs que avaliaram o efeito do tratamento periodontal tem demonstrado resultados controversos, e que após a terapia periodontal uma melhora significativa nos níveis de glicemia pode ser alcançada⁴³⁻⁴⁵ ou não^{46,47}. Esses resultados se devem às limitações metodológicas dos RCTs publicados, incluindo problemas de tamanho da amostra, critérios de inclusão, características clínicas dos pacientes, resultados da terapia periodontal e vieses associados a critérios para definir a presença de periodontite.

Em 2013, Engbretson *et al.*⁴⁶ publicaram o estudo com maior tamanho de amostra já realizado. Não foram observadas diferenças nos níveis glicêmicos entre indivíduos que receberam tratamento periodontal quando comparados ao grupo controle, sem tratamento.⁴⁶ Esse estudo foi objeto de crítica por meio de um artigo escrito por vários autores devido aos vieses apresentados. Os pacientes incluídos tinham níveis glicêmicos médios próximos do critério de inclusão inicial (7%), 60% apresentavam HbA1c no período inicial abaixo de 8%, uma proporção grande de obesos foi incluída, o que poderia mascarar os possíveis efeitos anti-inflamatórios do tratamento periodontal, e as alterações nos parâmetros

clínicos periodontais esperadas após a terapia ficaram aquém do esperado.⁴⁸ Uma revisão sistemática realizada pela colaboração Cochrane,¹³ atualizada em 2015, apontou, a partir de 14 RCTs incluídos na metanálise, que há evidências de baixa qualidade de que o tratamento periodontal, associado ou não ao uso de antimicrobianos, melhora o controle glicêmico de diabéticos do tipo 2. Diabéticos do tipo 1 não foram incluídos. Essa melhora foi a redução média de 0,3% de HbA1c, de 3 a 4 meses após o tratamento, mas não há evidências suficientes de que esses resultados sejam mantidos após 6 meses.¹³

De modo geral, sugere-se que o tratamento periodontal seja benéfico para o controle de glicemia de diabéticos, mas essa interpretação se dá principalmente a partir de resultados de estudos do tipo coorte, portanto sem relação clara de causa e efeito. Estudos que podem gerar melhor evidência (RCTs) e que possam corrigir vieses apresentados em estudos prévios ainda são necessários para definir o perfil de paciente que pode ser mais beneficiado e a magnitude desse benefício.

Conclusões

O DM é um dos principais fatores de risco associados a periodontite. Diabéticos podem apresentar manifestações precoces da doença, apresentam maior destruição periodontal, e o risco para que a doença ocorra aumenta com a deterioração do controle glicêmico e o aumento do tempo de duração do DM. A presença de periodontite pode dificultar o controle da glicemia em diabéticos.

É importante que diabéticos sejam alertados quanto à possibilidade de desenvolverem periodontite e orientados a procurar tratamento com o dentista e periodontista quando necessário. Sugere-se, também, que o tratamento periodontal pode contribuir para o melhor controle glicêmico de DM2. Muito embora essa relação não seja clara, convém ressaltar que o tratamento periodontal é relevante para interromper o processo de destruição periodontal, diminuir ou controlar a infecção presente, manter os dentes em função adequada e evitar a perda dentária.

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Diabetes pode ser considerado fator de risco para periodontite	A
Diabéticos com controle glicêmico inadequado apresentam risco aumentado para perda óssea alveolar progressiva e maior severidade da periodontite	A
Diabéticos com periodontite têm pior controle glicêmico do que diabéticos sem doença periodontal	A
O tratamento periodontal interfere no controle glicêmico de diabéticos do tipo 2	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, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25:134-144.
- Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2013;40 Suppl 14:S113-134.
- International Federation of Diabetes. The global picture. In: International Diabetes Federation Diabetes Atlas 2015:47-66.
- Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS, et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24:305-314.
- Hugoson A, Norderyd O. Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? *J Clin Periodontol*. 2008;35:338-345.
- Mariotti A. Plaque-induced gingival diseases. In: Lang NP, Lindhe J, editors. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 6 ed. Chichester, West Sussex; Ames, Iowa: John Wiley and Sons, Inc.; 2015.
- Salvi GE, Kandykaki M, Troendle A, Persson GR, Lang NP. Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol*. 2005;32:310-316.
- Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabe E, et al. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res*. 2017;96:380-387.
- Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000*. 2017;75:152-188.
- 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;30:182-192.
- Garcia D, Tarima S, Okunseri C. Periodontitis and glycemic control in diabetes: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 2015;86:499-506.
- Chavarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009;7:107-127.
- Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD004714.
- Lalla E, Papananou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:738-748.

15. Negrean M, Stirban A, Stratmann B, et al. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1236-1243.
16. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, et al. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontol Res.* 1996;31:508-515.
17. 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;32:40-44.
18. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2004;75:1203-1208.
19. Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16:329-334.
20. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care.* 1990;13:836-840.
21. 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;67:1085-1093.
22. Almeida Abdo J, Cirano FR, Casati MZ, et al. Influence of dyslipidemia and diabetes mellitus on chronic periodontal disease. *J Periodontol.* 2013;84:1401-1408.
23. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, et al. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study. *J Periodontol.* 2013;84:595-605.
24. Jansson H, Lindholm E, Lindh C, Groop L, Bratthall G. Type 2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. *J Clin Periodontol.* 2006;33:408-414.
25. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, et al. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol.* 2006;77:15-20.
26. Tervonen T, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol.* 1997;24:505-510.
27. Firatli E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. *J Periodontol.* 1997;68:136-140.
28. Lalla E, Cheng B, Lal S, et al. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol.* 2007;34:294-298.
29. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *J Oral Pathol Med.* 1993;22:168-174.
30. Kowall B, Holtfreter B, Volzke H, et al. Pre-diabetes and well-controlled diabetes are not associated with periodontal disease: the SHIP Trend Study. *J Clin Periodontol.* 2015;42:422-430.
31. Patel MH, Kumar JV, Moss ME. Diabetes and tooth loss: an analysis of data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *J Am Dental Assoc.* 2013;144:478-485.
32. Luo H, Pan W, Sloan F, Feinglos M, Wu B. Forty-Year Trends in Tooth Loss Among American Adults With and Without Diabetes Mellitus: An Age-Period-Cohort Analysis. *Prev Chronic Dis.* 2015;12:E211.
33. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.* 2017;44:456-462.
34. Lalla E, Papapanou, PN. Modifying factors. In: Lang NP, Lindhe J, editors. *Clinical periodontology and implant dentistry.* 6 ed. Chichester, West Sussex; Ames, Iowa: John Wiley and Sons, Inc.; 2015.
35. Nishimura F, Murayama Y. Periodontal inflammation and insulin resistance--lessons from obesity. *J Dent Res.* 2001;80:1690-1694.
36. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2010;81:1708-1724.
37. Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017. doi: 10.4317/medoral.21786
38. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2010;33:1037-1043.
39. Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study. *J Dent Res.* 2011;90:41-46.
40. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:27-32.
41. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:306-311.
42. Costa KL, Taboza ZA, Angelino GB, et al. Influence of periodontal disease on changes of glycated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *J Periodontol.* 2017;88:17-25.
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;32:266-272.
44. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, et al. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol.* 2007;34:46-52.
45. Chen L, Luo G, Xuan D, et al. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol.* 2012;83:435-443.
46. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2523-2532.
47. Gay IC, Tran DT, Cavender AC, et al. The effect of periodontal therapy on glycaemic control in a Hispanic population with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2014;41:673-680.
48. Borgnakke WS, Chapple IL, Genco RJ, et al. The multi-center randomized controlled trial (RCT) published by the Journal of the American Medical Association (JAMA) on the effect of periodontal therapy on glycated hemoglobin (HbA1c) has fundamental problems. *J Evid Based Dent Pract.* 2014;14:127-132.

Diabetes *mellitus* e hepatites virais

Introdução

Diversos estudos têm demonstrado aumento do risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e de resistência à insulina (RI) em pacientes com hepatites virais crônicas, sendo o DM2 a segunda causa mais comum de doença extra-hepática na infecção pelo vírus da hepatite C (*hepatitis C virus*, HCV).¹ Esse dado traduz-se em relevância, tendo em vista que aproximadamente 3% da população mundial é acometida pelo HCV,² estimando-se que existam, apenas nos Estados Unidos da América, em média 400 mil pacientes com diabetes associado ao HCV.³ Embora alguns estudos transversais não tenham apontado essa associação, estudos longitudinais de longo prazo têm confirmado o aumento do risco de DM2, especialmente entre aqueles indivíduos com outros fatores de risco.⁴⁻⁸

A prevalência de DM2 em indivíduos com hepatite C é superior à encontrada em outras formas de hepatopatias, incluindo a hepatite crônica pelo vírus B (*hepatitis B virus*, HBV), variando de aproximadamente 13 a 67%.⁸ Na realidade, as evidências quanto ao papel do HBV sobre o risco de RI e DM2 são menos claras; alguns estudos têm demonstrado, inclusive, redução da prevalência de DM2 e síndrome metabólica (SM) nesses casos. Recente metanálise de 13 estudos com $n = 138.117.111$, sendo 35.481.231 com SM, revelou que a infecção crônica pelo HBV foi associada a menor risco de SM (*odds ratio* [OR] = 0,83; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,71 a 0,79).⁹

Em estudo com pacientes não diabéticos, a presença de RI – verificada pelo modelo matemático de avaliação da homeostase para RI (*homeostasis model assessment of insulin resistance*, HOMA IR) – foi mais frequente em pacientes com infecção crônica pelo HCV em comparação a indivíduos com HBV pareados para idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e grau de fibrose (35% *versus* 5%; $p < 0,0001$). A análise multivariada revelou que infecção pelos genótipos 1 e 4 do HCV, idade > 40 anos, presença de SM, esteatose grave e fibrose extensa foram relacionadas com RI. Além disso, os níveis séricos de RNA viral e a presença de necroinflamação correlacionaram-se com os níveis de HOMA IR,¹⁰ achados esses confirmados em estudos posteriores.¹¹

Mecanismos associados ao desenvolvimento de resistência à insulina e de diabetes *mellitus* na hepatite crônica pelo HCV

Vários estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que o HCV *per se* é capaz de promover RI, atuando em múltiplas vias patogênicas, incluindo inibição direta da sinalização intracelular da insulina, estresse oxidativo, ativação de vias inflamatórias, modulação de incretinas e disfunção de células β pancreáticas.⁸

Em pacientes com HCV, têm sido demonstradas diversas alterações da sinalização pós-receptor de insulina. Em ratos transgênicos, a proteína do *core* do HCV genótipo 1 é capaz de inibir a fosforilação do substrato do receptor de insulina 1 (*insulin receptor substrate-1*, IRS-1), resultando em RI e diabetes.^{12,13} Outros estudos têm mostrado redução da expressão hepática de IRS-1 e IRS-2 via indução da proteína sinalizadora da supressão de citocinas 3 (*suppressor of cytokine signaling 3*, SOCS3), mediada por proteínas do *core* viral, levando a aumento compensatório da insulinemia de jejum e RI hepática.¹⁴ O *core* proteico do genótipo 3 também promove degradação do IRS-1 por meio de seus efeitos sobre o receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR γ).¹⁵ Além disso, o HCV está associado a estresse de retículo endoplasmático, causando desfosforilação da proteína Akt e redução da sinalização da insulina.¹⁶ De maneira inversa, o tratamento da infecção crônica pelo HCV cursa com aumento da expressão hepática de IRS-1 e IRS-2 e melhora da RI.¹⁷ Além dos efeitos diretos sobre a sinalização da insulina, estudos *in vivo* e *in vitro* têm mostrado que o HCV é um potente indutor de estresse oxidativo. As proteínas do *core* viral aumentam a produção de espécies reativas do oxigênio, contribuindo para o desenvolvimento de RI.^{18,19}

Especula-se, ainda, um papel do HCV na modulação das incretinas. Itou *et al.*²⁰ demonstraram que os níveis do peptídeo semelhante a glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) encontravam-se reduzidos em pacientes com infecção crônica pelo HCV em comparação a pacientes com HBV e controles saudáveis, observando-se aumento das expressões hepática e intestinal da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4).²⁰

Sabe-se que as citocinas pró-inflamatórias promovem aumento da gliconeogênese, da lipogênese hepática e dos níveis de ácidos graxos livres.^{21,22} Estudos *in vitro* também têm demonstrado que a ativação das vias inflamatórias, incluindo aumento da expressão do fator de necrose tumoral α (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF- α) e de seu receptor solúvel, está relacionada com indução de RI hepática e sistêmica e, ainda, implicada no risco de DM2.^{23,24} Em pacientes com HCV, os níveis de TNF- α estão associados diretamente aos níveis de HOMA IR e ao grau de esteatose.²⁵

Mais raramente, fenômenos imunológicos podem estar envolvidos no surgimento de diabetes mellitus (DM). Dois casos de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) relacionados ao HCV foram descritos até o momento, porém os mecanismos ainda são pouco claros.^{26,27} A destruição direta das células β pancreáticas pode ser uma explicação. Demonstrou-se que a descarboxilase do ácido glutâmico (*glutamic acid decarboxylase*, GAD) compartilha similaridades em seqüências de aminoácidos com regiões antigênicas de proteínas do HCV,²⁸ especulando-se que o HCV possa atuar como gatilho para o desencadeamento de autoimunidade contra a célula β .²⁹ Além disso, as citocinas inflamatórias, especialmente a interleucina 18 (IL-18), podem estar envolvidas no desenvolvimento de DM autoimune.³⁰ Por fim, o tratamento com interferon α (INF- α), sabidamente envolvido com desregulação imune,³¹ pode induzir ou acelerar um processo diabetogênico em indivíduos predispostos, sendo relatados casos de DM1 em pacientes tratados com essa droga.³² Há, inclusive, relato de um caso de desenvolvimento de RI tipo B com presença de anticorpos contra o receptor de insulina durante a terapia com INF- α .³³

Mecanismos associados ao desenvolvimento de esteatose hepática e de alterações lipídicas na hepatite crônica pelo HCV

Além das modificações na sensibilidade à insulina e no metabolismo glicídico, a hepatite C crônica promove esteatose hepática e alterações lipídicas.³⁴ O ciclo de vida do HCV é intimamente relacionado com o metabolismo das lipoproteínas nos hepatócitos. Os receptores de lipoproteínas desempenham um papel-chave nas primeiras fases de ligação do HCV à superfície celular, incluindo o receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL-R)³⁵ e o receptor *scavenger* classe B tipo 1 (*scavenger receptor class B type 1*, SRB1).³⁶ Thomssen *et al.*³⁷ descreveram a existência de partículas “lipovirais” ricas em triglicérides, apolipoproteína B (ApoB) e apolipoproteína E (ApoE), contendo, em seu interior, RNA viral e proteínas estruturais que se ligam aos receptores hepáticos de lipoproteínas.³⁷ O LDL-R é, provavelmente, o principal mediador da entrada viral por meio da interação com a ApoE presente nas partículas “lipovirais”.³⁸

Uma vez no interior do hepatócito, a replicação viral é fortemente influenciada pelos níveis intracelulares e pela composição dos lipídeos.³⁴ Assim, o HCV modula o metabolismo lipídico de forma a criar um microambiente favorável à

replicação,³⁹ promovendo aumento da lipogênese (incluindo aumento do número e do tamanho das gotículas de gordura intra-hepáticas), bem como prejuízo da secreção celular de lipoproteínas e da degradação de ácidos graxos.⁴⁰ Essas alterações consistem nas bases patológicas do desenvolvimento da esteatose hepática. Ressalta-se, ainda, que o HCV altera a expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico (PPAR α , SREBP, RXR α , APOE, APOB, entre outros), de hormônios (adiponectina, leptina e insulina) e de enzimas-chave implicadas no controle metabólico (proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina; *adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK), o que, em conjunto, propicia o desenvolvimento da esteatose hepática comumente observada nos pacientes com hepatite C crônica.³⁴

Aproximadamente metade dos pacientes infectados pelo HCV tem esteatose,⁴¹ podendo essa prevalência chegar a 86% a depender do genótipo viral.⁴² Os genótipos não 3 promovem “esteatose metabólica” e estão significativamente relacionados com RI e SM,⁴³ enquanto o genótipo 3 está relacionado com “esteatose viral”, cursando predominantemente com esteatose severa (73%) a moderada (50%), com redução dos níveis de colesterol total, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e ApoB, sendo relatados casos de hipobetalipoproteinemia.⁴²

Abordagem terapêutica

Antidiabéticos orais e insulina

O tratamento do DM em pacientes com hepatopatias crônicas deve respeitar algumas particularidades no tocante ao uso de antidiabéticos orais naqueles com doença em atividade e/ou insuficiência hepática. As drogas de escolha para o manejo da RI e do DM2 em pacientes com hepatites virais crônicas são as biguanidas e os agonistas PPAR γ .

Recente revisão de estudos realizados entre 1946 e 2013 demonstrou inúmeros benefícios do uso da metformina (MTF) em pacientes com hepatopatia crônica pelo HCV,⁴⁴ sendo a MTF a droga de escolha para a maioria dos autores. Dois ensaios clínicos randomizados e controlados mostraram benefício sobre a resposta virológica em pacientes com RI em tratamento para hepatite C.^{45,46} Um estudo observacional prospectivo avaliou o uso de MTF em pacientes com DM2 e HCV e mostrou redução da ocorrência de hepatocarcinoma, morte relacionada com disfunção hepática e transplante hepático.⁴⁷ Quatro estudos caso-controle observaram redução do risco de hepatocarcinoma em pacientes com doença hepática crônica e DM2 tratados com MTF.⁴⁸⁻⁵¹ Finalmente, um estudo de coorte retrospectivo indicou maior sobrevida em pacientes com hepatocarcinoma e DM2 em uso de MTF.⁵² Nenhum evento adverso grave foi relatado nesses estudos, incluindo acidose láctica.⁴⁴ Ressalta-se que a MTF é contraindicada em pacientes com insuficiência hepática avançada (Child-Pugh C), podendo ser utilizada com cautela nos casos de disfunção moderada (Child-Pugh B), em função do risco remoto de acidose láctica.⁵³

Os agonistas PPAR γ também têm sido avaliados em pacientes com infecção pelo HCV. A pioglitazona tem sido asso-

ciada a melhor resposta virológica em pacientes refratários à terapia com INF- α ,⁵⁴ à redução da carga viral do HCV genótipo 4,⁵⁵ à melhora da esteatose no contexto da coinfeção HCV/HIV⁵⁶ e à redução da recorrência de hepatocarcinoma.⁵⁷ O uso de pioglitazona não está recomendado se o paciente apresentar níveis de alanina aminotransferase (ALT) 2,5 a 3 vezes acima do limite de normalidade. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática, devendo ser evitada em pacientes com disfunção grave.⁵⁸ Recomenda-se monitorar as enzimas hepáticas antes do início e a cada dois meses durante o primeiro ano de uso e a cada 2 meses após o início. Se for observada icterícia ou elevação persistente de enzimas hepáticas acima de 3 vezes o limite de normalidade, o tratamento deverá ser descontinuado. Durante estudos clínicos controlados com placebo, quatro de 1.526 (0,26%) pacientes tratados com o fármaco e dois de 793 (0,25%) pacientes tratados com placebo tiveram elevação de ALT maior ou igual a 3 vezes o limite superior da normalidade. Essas elevações foram reversíveis e não relacionadas ao uso da droga. Raramente, casos de hepatite e insuficiência hepática não fatal foram relatados em estudos pós-comercialização.^{53,59,60}

Os inibidores da DPP-4 tiveram alterações farmacocinéticas mínimas em estudos clínicos realizados em pacientes com graus variados de disfunção hepática,⁶¹ portanto não apresentam contra-indicações nem requerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave⁶² – à exceção da vildagliptina, que não é recomendada para pacientes com insuficiência hepática e/ou com elevação dos níveis de ALT ou aspartato aminotransferase (AST) acima de 2,5 a 3 vezes o limite superior de normalidade. Alguns estudos têm mostrado que as gliptinas melhoram a esteatose por mecanismos não relacionados com a sensibilidade à insulina em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).^{63,64}

Entre os agonistas do GLP-1, somente a liraglutida foi estudada em pacientes com DM e disfunção hepática leve a moderada, não havendo contra-indicação para seu uso nesse grupo de pacientes.^{65,66} Não existem estudos com agonistas do GLP-1 em pacientes com hepatites virais crônicas. Não se verificou aumento de enzimas hepáticas com essa droga isoladamente ou em combinação com outros agentes. Alguns estudos clínicos demonstraram que a liraglutida melhora a esteatose, bem como reduz a inflamação e o risco de fibrose em pacientes com DHGNA;⁶⁷⁻⁶⁹ entretanto, embora, pareça promissor, o uso clínico em pacientes com doença hepática sem diabetes não é recomendado.⁵⁸

Com relação às sulfonilureias, gliclazida de liberação modificada (*modified release*, MR) ou glimepirida podem ser utilizadas em pacientes com doença hepática leve a moderada, geralmente em doses menores que as usuais, não sendo recomendadas em pacientes com insuficiência hepática grave devido ao alto risco de hipoglicemia. Raramente essas drogas foram relacionadas com hepatotoxicidade reversível após a suspensão.^{58,62}

Os inibidores do cotransportador de sódio/glicose 2 (*sodium/glucose cotransporter 2*, SGLT2) não têm sido associados à hepatotoxicidade. Dapagliflozina e empagliflozina podem ser utilizadas sem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática; ademais, em estudos de farmacocinética, embora tenha sido observado aumento das concentrações séricas na-

queles com disfunção moderada a grave, essas alterações foram consideradas clinicamente não significativas, e o julgamento clínico poderá guiar a decisão quanto ao uso.⁷⁰⁻⁷² Recomenda-se cautela em pacientes com disfunção renal e hepática associadas. Não se aconselha o uso de canagliflozina em pacientes com insuficiência hepática grave, por ausência de estudos clínicos.⁷¹ Não existem dados em pacientes com infecção pelo HCV.

Apesar de pouco indicados atualmente para o controle do diabetes, os inibidores de α -glicosidase podem ser úteis em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que reduzem a absorção de carboidratos no intestino. Em estudo randomizado, controlado por placebo, envolvendo pacientes com encefalopatia hepática, a acarbose melhorou significativamente os níveis pós-prandiais de glicose. Além disso, os pacientes tiveram redução dos níveis plasmáticos de amônia e aumento da frequência de evacuações, condições associadas à redução do risco de encefalopatia hepática.⁷³

Nos pacientes com doença hepática avançada, o tratamento com insulina pode ser necessário, sendo, assim, frequentemente utilizado.^{74,75} As necessidades de insulina variam de acordo com a gravidade da doença. Em pacientes com cirrose compensada, as doses podem ser maiores, pois prevalece a RI. Ao contrário, em pacientes com hepatopatia descompensada, o metabolismo da insulina é reduzido e as doses podem ser menores.⁵⁸ A farmacocinética dos análogos de insulina não é significativamente alterada em pacientes com disfunção hepática.^{76,77} Ajustes graduais e monitoramento frequente da glicemia são altamente recomendados.

Hipolipemiantes

Embora a hipercolesterolemia não seja frequentemente observada em pacientes com hepatopatias, o uso de estatinas tem demonstrado potencial benefício. Entre os seus efeitos pleiotrópicos, destaca-se a atividade antifibrótica possivelmente associada à prevenção de microtromboses dos sinusoides hepáticos.⁷⁸ Dois estudos clínicos randomizados e controlados por placebo demonstraram que a sinvastatina reduz o gradiente de pressão da veia hepática em pacientes com hipertensão portal e melhora a sobrevida de indivíduos com sangramento prévio por varizes esofágicas.^{79,80} Na hepatite C, o uso de estatina parece aumentar a resposta virológica sustentada e reduzir a fibrose hepática. O uso de atorvastatina foi associado a menor risco de carcinoma hepatocelular na doença hepática avançada por todas as causas, especialmente entre pacientes com hepatite crônica B ou C.⁷⁸ Além disso, a adição de estatinas (pravastatina) ao tratamento-padrão prolonga a sobrevida de pacientes com hepatocarcinoma avançado.^{81,82} Destaca-se que não existem dados suficientes para afirmar se os efeitos são da classe ou se estão limitados a moléculas específicas. Estudos prospectivos de maior duração estão em andamento para confirmar ou ampliar as indicações do uso de estatinas em pacientes com doenças hepáticas crônicas.

Ressalta-se que, em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, pode ocorrer aumento significativo dos níveis séricos das estatinas. Formalmente, essas drogas estão contra-indicadas em pacientes com elevações persistentes 3 vezes acima dos níveis de AST e ALT. No entanto, diante das

evidências de redução dos valores de enzimas hepáticas, da esteatose e do grau de fibrose em pacientes com hepatopatias crônicas, especialmente a DHGNA, essas recomendações têm sido revistas e o uso criterioso pode ser considerado a depender do julgamento clínico.

O uso de ezetimiba também pode ser útil em pacientes com hepatite C crônica. Recentemente, foi demonstrado que o transportador de colesterol Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), localizado no epitélio do intestino delgado e na membrana canalicular do hepatócito, atua como receptor de HCV para sua entrada nos enterócitos e nos hepatócitos.⁸³ Assim, acredita-se que o ciclo entero-hepático do HCV possa ser interrompido ao bloquear o NPC1L1 com ezetimiba.⁸⁴ Ensaios clínicos controlados avaliando essa indicação estão em andamento.

Considerações finais

A hepatite crônica pelo HCV é uma doença complexa, com inúmeras manifestações extra-hepáticas, especialmente metabólicas. Sabe-se que o desenvolvimento de tais distúrbios traduz-se em progressão mais rápida da fibrose hepática, com maiores taxas de evolução para cirrose, e que o grau de esteatose está associado

a menor resposta virológica, inclusive aos inibidores de protease com ação antiviral direta contra o HCV. Observa-se, ainda, maior risco de evolução para hepatocarcinoma entre os pacientes com HCV portadores de RI e DM2. Além disso, o DM2 pode piorar a imunossupressão em pacientes cirróticos, aumentando a incidência de infecções graves e a taxa de mortalidade.

Nesse contexto, faz-se fundamental a adoção de medidas preventivas, incluindo *screening* para diabetes em indivíduos infectados pelo HCV, identificação e tratamento dos fatores de risco que possam acelerar a progressão da doença hepática e do DM (como obesidade, dislipidemia e consumo de álcool) e estímulo a hábitos de vida saudáveis.

Por fim, mais recentemente, o desenvolvimento de antivirais com ação direta contra o HCV possibilitou resposta virológica sustentada acima de 90% em curto período de tempo (3 meses, em média) e boa tolerabilidade, ao contrário da terapia com INF- α e ribavirina, cuja taxa de resposta era de cerca de 50%, com inúmeros efeitos colaterais e contraindicações.⁸⁵ Certamente, o impacto das novas drogas sobre o tratamento da infecção crônica pelo HCV também acarretará benefícios sobre os desfechos metabólicos associados a essa doença.

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A infecção pelo HCV está associada ao desenvolvimento de RI e diabetes; sua presença traduz-se em desfechos hepáticos desfavoráveis, incluindo maior evolução para fibrose, cirrose e hepatocarcinoma.	A
Além das modificações na sensibilidade à insulina e no metabolismo glicídico, a hepatite C crônica promove esteatose hepática e alterações lipídicas, incluindo redução dos níveis de colesterol total, HDL-c, LDL-c e ApoB, sendo relatados casos de hipobetalipoproteinemia.	A
Os genótipos não 3 promovem “esteatose metabólica” e estão significativamente relacionados com RI e SM, enquanto o genótipo 3 está relacionado com “esteatose viral”, cursando predominantemente com esteatose severa a moderada.	A
O manejo do DM em pacientes com hepatopatias crônicas deve respeitar algumas particularidades no tocante ao uso de antidiabéticos orais naqueles com doença em atividade e/ou insuficiência hepática.	D
MTF e agonistas PPAR γ são opções terapêuticas para o manejo da RI e da hiperglicemia em pacientes com hepatite C crônica.	B
Embora a hipercolesterolemia não seja frequentemente observada em pacientes com hepatopatias, o uso de estatinas e de ezetimiba tem demonstrado potencial benefício.	B
A hepatite crônica pelo HBV não parece aumentar o risco de distúrbios metabólicos.	B

HCV: vírus da hepatite C; RI: resistência à insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; ApoB: apolipoproteína B; SM: síndrome metabólica; DM: diabetes *mellitus*; MTF: metformina; PPAR γ : receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ ; HBV: vírus da hepatite 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

- Busch K, Waldenstrom J, Lagging M, Aleman S, Weiland O, Kovamees J et al. Prevalence and comorbidities of chronic hepatitis C: a nationwide population-based register study in Sweden. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(1):61-8.
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2436-41.
- Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1599-608.
- Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003;38(1):50-6.
- Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2007;166(2):196-203.
- Montenegro L, De Michina A, Misciagna G, Guerra V, Di Leo A. Virus C hepatitis and type 2 diabetes: a cohort study in southern Italy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1108-11.
- Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with meta-

- bolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(6):647-52.
8. Serfaty L. Metabolic manifestations of hepatitis C virus: diabetes mellitus, dyslipidemia. *Clin Liver Dis.* 2017;21(3):475-86.
 9. Razi B, Alizadeh S, Omidkhoda A, Imani D, Rezaei R. Association of chronic hepatitis B infection with metabolic syndrome and its components: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;pii:S1871-4021(17)30189-3.
 10. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008;134(2):416-23.
 11. Mihm S. Hepatitis C virus, diabetes and steatosis: clinical evidence in favor of a linkage and role of genotypes. *Dig Dis.* 2010;28(1):280-4.
 12. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003;38(6):1384-92.
 13. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology.* 2004;126(3):840-8.
 14. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol.* 2004;165(5):1499-508.
 15. Paziienza V, Vinciguerra M, Andriulli A, Mangia A. Hepatitis C virus core protein genotype 3a increases SOCS-7 expression through PPAR- γ in Huh-7 cells. *J Gen Virol.* 2010;91(Pt 7):1678-86.
 16. Christen V, Treves S, Duong FH, Heim MH. Activation of endoplasmic reticulum stress response by hepatitis viruses up-regulates protein phosphatase 2A. *Hepatology.* 2007;46(2):558-65.
 17. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):570-6.
 18. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology.* 2002;122(2):366-75.
 19. Lerat H, Honda M, Beard MR, Loesch K, Sun J, Yang Y et al. Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2002;122(2):352-65.
 20. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sumie S, Oriishi T, Mitsuyama K et al. Altered expression of glucagon-like peptide-1 and dipeptidyl peptidase IV in patients with HCV-related glucose intolerance. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(2):244-51.
 21. Cheung AT, Wang J, Ree D, Kolls JK, Bryer-Ash M. Tumor necrosis factor-alpha induces hepatic insulin resistance in obese Zucker (fa/fa) rats via interaction of leukocyte antigen-related tyrosine phosphatase with focal adhesion kinase. *Diabetes.* 2000;49(5):810-9.
 22. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(5):447-55.
 23. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Simo R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case-control study. *Diabetes Care.* 2006;29(5):1096-101.
 24. Lemoine M, Chevaliez S, Bastard JP, Fartoux L, Chazouilleres O, Capeau J et al. Association between IL28B polymorphism, TNF-alpha and biomarkers of insulin resistance in chronic hepatitis C-related insulin resistance. *J Viral Hepat.* 2015;22(11):890-6.
 25. Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, Tripodi MF, Rinaldi L, Restivo L et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor-alpha in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(9):1349-57.
 26. Chen LK, Chou YC, Tsai ST, Hwang SJ, Lee SD. Hepatitis C virus infection-related type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2005;22(3):340-3.
 27. Masuda H, Atsumi T, Fujisaku A, Shimizu C, Yoshioka N, Koike T. Acute onset of type 1 diabetes accompanied by acute hepatitis C: the potential role of proinflammatory cytokine in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(3):357-61.
 28. Bogdanos DP, Rigopoulou EI. Viral/self-mimicry and immunological cross-reactivity as a trigger of hepatic C virus associated autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(1):155-6.
 29. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Virus, liver and autoimmunity. *Dig Liver Dis.* 2000;32(5):440-6.
 30. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12(1):53-72.
 31. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Saf.* 1994;10(2):115-50.
 32. Fabris P, Betterle C, Greggio NA, Zanchetta R, Bosi E, Biasin MR et al. Insulin-dependent diabetes mellitus during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol.* 1998;28(3):514-7.
 33. Daniel AL, Houlihan JL, Blum JS, Walsh JP. Type B insulin resistance developing during interferon-alpha therapy. *Endocr Pract.* 2009;15(2):153-7.
 34. Fierro NA, Gonzalez-Aldaco K, Torres-Valadez R, Martinez-Lopez E, Roman S, Panduro A. Immunologic, metabolic and genetic factors in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(13):3443-56.
 35. Molina S, Castet V, Fournier-Wirth C, Pichard-Garcia L, Avner R, Harats D et al. The low-density lipoprotein receptor plays a role in the infection of primary human hepatocytes by hepatitis C virus. *J Hepatol.* 2007;46(3):411-9.
 36. Popescu CI, Dubuisson J. Role of lipid metabolism in hepatitis C virus assembly and entry. *Biol Cell.* 2009;102(1):63-74.
 37. Thomssen R, Bonk S, Thiele A. Density heterogeneities of hepatitis C virus in human sera due to the binding of beta-lipoproteins and immunoglobulins. *Med Microbiol Immunol.* 1993;182(6):329-34.
 38. Owen DM, Huang H, Ye J, Gale M Jr. Apolipoprotein E on hepatitis C virion facilitates infection through interaction with low-density lipoprotein receptor. *Virology.* 2009;394(1):99-108.
 39. Schaefer EA, Chung RT. HCV and host lipids: an intimate connection. *Semin Liver Dis.* 2013;33(4):358-68.
 40. de Gottardi A, Paziienza V, Pugnale P, Bruttin F, Rubbia-Brandt L, Juge-Aubry CE et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-

- alpha and -gamma mRNA levels are reduced in chronic hepatitis C with steatosis and genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(1):107-14.
41. Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, Carulli N, Ruggiero G. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepat.* 2006;13(2):73-80.
 42. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouilleres O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001;34(3):428-34.
 43. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut.* 2005;54(7):1003-8.
 44. Harris K, Smith L. Safety and efficacy of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother.* 2013;47(10):1348-52.
 45. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Yan BZ. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance. *Int J Infect Dis.* 2012;16(6):e436-41.
 46. Romero-Gomez M, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmeron J, Fernandez-Rodriguez CM et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naive genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology.* 2009;50(6):1702-8.
 47. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2601-8.
 48. Donadon V, Balbi M, Ghersetti M, Grazioli S, Perciaccante A, Della Valentina G et al. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2506-11.
 49. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int.* 2010;30(5):750-8.
 50. Donadon V, Balbi M, Valent F, Avogaro A. Glycated hemoglobin and antidiabetic strategies as risk factors for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):3025-32.
 51. Chen TM, Lin CC, Huang PT, Wen CF. Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(5):858-65.
 52. Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC, Sung FC. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):46-52.
 53. Hill NR, Matthews DR. Pioglitazone and metformin. *Drugs Today (Barc).* 2007;43(7):443-54.
 54. Read SA, Tay ES, Shahidi M, McLauchlan J, George J, Douglas MW. The mechanism of interferon refractoriness during hepatitis C virus infection and its reversal with a peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist. *J Interferon Cytokine Res.* 2015;35(6):488-97.
 55. Chojkier M, Elkhayat H, Sabry D, Donohue M, Buck M. Pioglitazone decreases hepatitis C viral load in overweight, treatment naive, genotype 4 infected-patients: a pilot study. *PLoS One.* 2012;7(3):e31516.
 56. Matthews L, Kleiner DE, Chairez C, McManus M, Nettles MJ, Zemanick K et al. Pioglitazone for hepatic steatosis in HIV/hepatitis C virus coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2015;31(10):961-6.
 57. Sumie S, Kawaguchi T, Kawaguchi A, Kuromatsu R, Nakano M, Satani M et al. Effect of pioglitazone on outcome following curative treatment for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Mol Clin Oncol.* 2015;3(1):115-20.
 58. Garcia-Compean D, Gonzalez-Gonzalez JA, Lavallo-Gonzalez FJ, Gonzalez-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Perez JZ. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. *Ann Hepatol.* 2015;14(6):780-8.
 59. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1106-18.
 60. Rizos CV, Elisaf MS, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN. How safe is the use of thiazolidinediones in clinical practice? *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(1):15-32.
 61. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51(8):501-14.
 62. Elkrif L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016;36(7):936-48.
 63. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al-Mrabeh A, Schweizer A et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1578-85.
 64. Wang X, Hausding M, Weng SY, Kim YO, Steven S, Klein T et al. Gliptins suppress inflammatory macrophage activation to mitigate inflammation, fibrosis, oxidative stress, and vascular dysfunction in models of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* 2017; doi: 10.1089/ars.2016.6953.
 65. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment: a systematic review of the literature. *Endocrine.* 2014;46(3):406-19.
 66. Scheen AJ. Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(9):773-85.
 67. Armstrong MJ, Barton D, Gaunt P, Hull D, Guo K, Stocken D et al. Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): study protocol for a phase II multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial. *BMJ Open.* 2013;3(11):e003995.
 68. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679-90.
 69. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2016;64(2):399-408.
 70. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, Pfister M, LaCreta FP, Boulton DW. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, single-dose study. *Clin Ther.* 2011;33(11):1798-808.

71. Nigro SC, Riche DM, Pheng M, Baker WL. Canagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2013;47(10):1301-11.
72. Macha S, Rose P, Mattheus M, Cinca R, Pinnetti S, Broedl UC et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):118-23.
73. Gentile S, Turco S, Guarino G, Oliviero B, Annunziata S, Cozzolino D et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab.* 2001;3(1):33-40.
74. Gundling F, Seidl H, Strassen I, Haller B, Siegmund T, Umgelter A et al. Clinical manifestations and treatment options in patients with cirrhosis and diabetes mellitus. *Digestion.* 2013;87(2):75-84.
75. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2014;60(3):823-31.
76. Kupcova V, Arold G, Roepstorff C, Hojbjerg M, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig.* 2014;34(2):127-33.
77. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(5):469-76.
78. Janicko M, Drazilova S, Pella D, Fedacko J, Jarcuska P. Pleiotropic effects of statins in the diseases of the liver. *World J Gastroenterol.* 2016;22(27):6201-13.
79. Abralde JG, Albillos A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1651-8.
80. Pollo-Flores P, Soldan M, Santos UC, Kunz DG, Mattos DE, da Silva AC et al. Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: a randomized controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2015;47(11):957-63.
81. Shao JY, Lee FP, Chang CL, Wu SY. Statin-based palliative therapy for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1801.
82. Jeon CY, Goodman MT, Cook-Wiens G, Sundaram V. Statin use and survival with early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(4):686-92.
83. Sainz B Jr, Barretto N, Martin DN, Hiraga N, Imamura M, Hussain S et al. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat Med.* 2012;18(2):281-5.
84. Monrroy H, Lopez-Lastra M, Soza A. Hepatitis C virus may have an entero-hepatic cycle which could be blocked with ezetimibe. *Med Hypotheses.* 2017;102:51-5.
85. Ahmed KT, Almashhrawi AA, Ibdah JA, Tahan V. Is the 25-year hepatitis C marathon coming to an end to declare victory? *World J Hepatol.* 2017;9(21):921-9.

Particularidades do gerenciamento de pacientes idosos com diabetes *mellitus*

Introdução

Faltam estudos clínicos robustos voltados especificamente para o tratamento de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) com mais de 65 anos, em especial com idade superior a 75 anos. Sendo assim, as recomendações apresentadas a seguir apoiam-se em subanálises de trabalhos conduzidos em populações mistas, bem como no bom senso clínico, necessário para a prática da endocrinologia geriátrica.

Os princípios básicos do diagnóstico e da classificação de idosos com diabetes não diferem daqueles estabelecidos para indivíduos mais jovens. Cabe ressaltar, apenas, que a solicitação do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) é ponto fundamental para o diagnóstico precoce do diabetes *mellitus* (DM) nesse grupo etário, uma vez que a primeira alteração fisiopatológica a ocorrer é justamente a diminuição da capacidade de captação da glicose pelos músculos e pelo tecido adiposo no período pós-alimentar (aspecto da resistência à insulina relacionado com a sarcopenia, situação frequente no idoso). Desse modo, caso o TOTG não seja solicitado, o DM pode levar anos para ser diagnosticado em idosos. Ainda, pode-se diagnosticar apenas glicemia de jejum alterada, gerenciando-se o caso de forma menos invasiva do que o esperado.

No que diz respeito à definição de metas de tratamento, bem como à escolha do agente terapêutico a ser utilizado, é fundamental considerar aspectos que diferenciem essa população das demais faixas etárias. É preciso ter em mente a expectativa de vida do paciente em questão, as comorbidades associadas, a polifarmácia, a capacidade de autocuidado, o apoio social e a estrutura familiar, a maior frequência de eventos adversos, o custo das medicações antidiabéticas, bem como o risco associado a uma eventual hipoglicemia. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) preconiza uma meta de tratamento individualizada, de acordo com as características apresentadas anteriormente, sendo necessário encontrar um ponto de equilíbrio, evitando-se hipoglicemias frequentes, mas, ao mesmo tempo, sem permissividade excessiva de hiperglicemia.

Aspectos do envelhecimento que podem afetar o tratamento

Envelhecimento cerebral

Alterações nas funções cognitivas ou mesmo demência, em qualquer grau e independentemente da etiologia, poderão in-

fluenciar os cuidados relacionados com a dieta, o tratamento farmacológico, o automonitoramento e a higiene pessoal (B).¹

Redução do glicogênio hepático

Em virtude de má nutrição e diminuição do apetite – situações clínicas frequentes no idoso, a reserva de glicogênio hepático poderá ficar comprometida, ocorrendo glicogenólise insuficiente, com conseqüente hipoglicemia (ou dificuldade de recuperação de uma hipoglicemia) e potencial lesão de órgãos vitais, principalmente cérebro e coração (C).²

Catarata

A frequência de catarata na população idosa diabética é três vezes maior do que na população geral (A),³ e, quando associada à retinopatia diabética, pode comprometer seriamente a acuidade visual, dificultando o uso de insulina ou mesmo de medicamentos orais. Sua presença também dificulta a realização do exame de fundo de olho.

Doenças cardiovasculares

Episódios hipoglicêmicos podem precipitar eventos agudos de doença arterial coronariana (DAC) e doença cerebrovascular, frequentemente associadas ao diabetes (A).⁴⁻⁷ Nessas situações, as metas de controle glicêmico devem ser menos rígidas (C).^{8,9}

Redução do potencial de sobrevivida

É preciso tratar menos invasivamente pacientes idosos, em especial aqueles com comorbidades que possam comprometer a duração e/ou a qualidade de vida, possibilitando dietas mais liberais, com medicamentos menos agressivos, menos rigor no monitoramento glicêmico e, conseqüentemente, metas glicêmicas flexíveis, com glicemias a qualquer momento (glicemia randômica) abaixo de 180 mg/dL e hemoglobina glicada (HbA1c) > 7% (C).⁹

Sarcopenia

O diagnóstico de sarcopenia deve ser sempre considerado em idosos com DM, tanto tipo 1 quanto tipo 2, uma vez que se trata de população de risco. Além disso, a presença

dessa patologia impõe alguns cuidados especiais: 1) a modificação do estilo de vida passa a ser elemento-chave do tratamento, sendo fundamental incluir exercício físico de contrarresistência (musculação), bem como dieta prescrita por nutricionista, na qual conste aporte proteico maior que o habitual em 20 a 50% (perfazendo de 1,2 a 1,5 g de proteína/kg de peso por dia, caso a função renal permita); 2) medicamentos antidiabéticos que promovam perda de peso devem ser evitados ou usados com cautela; 3) drogas neutras quanto ao peso passam a ser encorajadas (como inibidores da dipeptidil peptidase 4 [DPP-4] e metformina), assim como insulina, por ser um hormônio anabolizante (usada, preferencialmente, em doses baixas); 4) suplementos alimentares desenvolvidos especificamente para a população diabética, com maior carga proteica e calórica, devem figurar no leque de opções terapêuticas.

Tratamento

O tratamento do diabetes em idosos obedece aos mesmos princípios aplicados a faixas etárias mais jovens. O médico assistente deve, entretanto, estar atento a importantes particularidades, como a difícil diferenciação entre os tipos 1 e 2, as diferentes metas de controle glicêmico e as restrições ao uso de vários dos antidiabéticos orais (C).¹⁰

Uma das dificuldades enfrentadas pelo endocrinologista é determinar precisamente o tipo de diabetes, com óbvias implicações na escolha dos agentes terapêuticos. Pacientes com obesidade e outros estigmas da síndrome metabólica (dislipidemia e hipertensão) deverão ser classificados 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 antides-carboxilase do ácido glutâmico [*antibodies to glutamic acid decarboxylase*, anti-GAD]) deverão ser diagnosticados como diabéticos tipo 1 e tratados com insulina (A).^{11,12} Felizmente, nos dias de hoje, com a melhora da expectativa de vida dos pacientes com DM1, observam-se cada vez mais indivíduos com DM1 que alcançam faixas etárias geriátricas. Eles, muitas vezes, desenvolvem sobrepeso ou mesmo obesidade; assim, acaba por coexistir a resistência à insulina no que se convencionou chamar de diabetes tipo 1 + 2 ou diabetes duplo. Nesses casos, a diferenciação entre os tipos 1 e 2 pode não ser tarefa fácil.

Nesse cenário, ou seja, apenas em casos selecionados, nos quais há dúvida diagnóstica, a dosagem de peptídeo C basal ou após estímulo com glucagon ou refeição mista pode ser utilizada. No entanto, não há pontos de corte claros e bem estabelecidos; além disso, quando tal avaliação é feita em vigência de hiperglicemia, pode haver falso resultado baixo (por conta da glicotoxicidade). Desse modo, deve-se inicialmente reduzir a HbA1c e só então pedir a dosagem do peptídeo C. Encontra-se disponível também, em alguns laboratórios de análise clínica, a avaliação do anticorpo antitransportador de zinco (anti-ZnT-8), que pode ser útil nesse cenário. Reforça-se que a solicitação dos exames de peptídeo C e anti-ZnT-8 deve ser reservada para casos selecionados, exigindo-se cautela na interpretação.

Objetivos do tratamento (metas)

As principais sociedades científicas internacionais – Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA), Associação Europeia para o Estudo de Diabetes (European Association for the Study of Diabetes, EASD) e Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE), além de entidades ligadas à geriatria – têm sugerido metas glicêmicas específicas para a população idosa, levando-se em conta fatores dos mais diversos, como presença ou não de doenças que limitem a qualidade e/ou a 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, pois, nesse caso, 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 ao controle glicêmico ideal. A individualização é o ponto-chave, considerando-se haver ou não critérios para fragilidade, ser ou não o paciente institucionalizado, haver demência associada ou não etc. Nessas situações, seriam aceitáveis valores glicêmicos de jejum de até 150 mg/dL e pós-prandiais < 180 mg/dL, bem como alvos de HbA1c menos rigorosos (exemplo: < 8%). A SBD posiciona-se de forma semelhante, solicitando que se faça uma avaliação global de cada caso, a fim de flexibilizar ou consolidar mais os alvos terapêuticos, seguindo os mesmos princípios descritos.

A análise crítica dos quatro principais estudos – *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon 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).^{8,12-14}

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 no tratamento do diabetes tipo 2 (C),¹⁵ 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, a ser aumentada gradualmente até que se obtenha o controle desejado. Recomenda-se, também, dar preferência à formulação de liberação prolongada (*extended release*, XR), pois possibilita maior conforto posológico, com tomada única diária, e está associada a menor incidência de eventos adversos gastrointestinais. Caso não se consiga atingir o alvo glicêmico predeterminado, devem ser associados dois ou três medica-

mentos, 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 no meio clínico. Atualmente, em função da disponibilidade de um grande número de classes terapêuticas no mercado brasileiro, é possível até associar quatro medicamentos à metformina (terapia quádrupla); no entanto, esse tipo de conduta e a própria terapia quádrupla carecem de estudos randomizados que comprovem sua eficácia e segurança, devendo esse tipo de tratamento ficar reservado apenas para casos muito particulares. Ressalte-se, ainda, que a polifarmácia é um problema importante na geriatria, devendo ser evitada sempre que possível. Usar as chamadas combinações fixas (dois medicamentos em um só comprimido) parece uma boa opção para a população idosa.

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);¹⁶ e suplementação de cálcio (1 g de 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 a 6 g; àqueles com hipercolesterolemia, a distribuição de ácidos graxos deve ser < 7% de ácidos graxos saturados, sendo mais de 10% de poli-insaturados e mais de 10% de monoinsaturados (A).¹⁶ O uso do índice glicêmico pode oferecer benefícios adicionais (B).¹⁶ 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 insulinoterapia intensificada (A).¹⁶

O uso de substitutos de refeição desenvolvidos especificamente para a população diabética figura como uma ferramenta válida, desde que inserida no contexto de uma dieta equilibrada e prescrita por um profissional capacitado. Por terem em sua composição carboidratos de absorção lenta (maltodextrina modificada ou isomaltulose), os substitutos de refeição, ou *glycemia targeted specialized nutrition* (GTSN), podem auxiliar no controle da glicemia pós-prandial, além de reduzirem o risco de hipoglicemias nos pacientes com DM1 ou nos DM2 insulinizados. Tal estratégia foi testada em grandes ensaios clínicos randomizados, dentre os quais se destacam os estudos *Look AHEAD* (*Action for Health in Diabetes*) e *Diabetes Prevention Program* (DPP).^{17,18}

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).¹⁸⁻²¹ Pesquisas sobre os efeitos do exercício resistido no controle glicêmico são mais escassas (B);²² porém frequentemente recomendadas (B).²³

A prescrição de atividades físicas deve ser guiada pelas condições gerais do paciente: condicionamento físico, preferências, habilidades e limitações, como osteoartroses, artrites, tremores, sequelas de AVC, DAC etc. Na avaliação cardiovascular, é preciso 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. A avaliação pré-participação deve ser individualizada, evitando-se testagens excessivas e teste provocativo em indivíduos com alto risco cardiovascular.

Medicamentos

Alguns aspectos básicos devem ser ressaltados antes do início da 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 quedas e subsequentes fraturas ósseas ou mesmo traumatismo cranioencefálico. Deve-se, portanto, ter cautela com esquemas de controle glicêmico muito rigorosos;

- O idoso frequentemente apresenta 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 costuma desagradar 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 desenvolvimento de acidose respiratória ou metabólica, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência hepática e alcoolismo crônico, contraindicam o uso de metformina.

Deve-se ressaltar que, em idosos, a dosagem de creatinina sérica é pouco sensível para o diagnóstico de insuficiência renal. Preconiza-se que pacientes com creatinina sérica > 0,8 mg/dL devam realizar o teste de depuração da creatinina, e valores < 30 mL/minuto constituem contraindicação ao uso de metformina (C).²⁴⁻²⁸ *Clearance* de creatinina entre 45 e 30 impõe o uso de metade da dose habitual, ou seja, um máximo de 1.250 mg/dia. Tal recomendação já consta na bula do referido medicamento.

É, geralmente, o medicamento de escolha para idosos diabéticos obesos ou com outras evidências de resistência à

insulina (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 ao dia, preferencialmente após o jantar, aumentando a dose, se necessário, a cada 2 semanas, até atingir a dose máxima de 2.550 mg/dia (divididos em três doses), minimizando efeitos colaterais como diarreia e desconforto abdominal. Vale lembrar que, embora a dose máxima permitida em bula seja de 2.550 mg/dia, sabe-se que, ao elevar a dose de 2.000 mg/dia para 2.500 mg/dia, não há benefício adicional ao paciente, havendo, porém, aumento da taxa de eventos adversos. Sugere-se, sempre que possível, dar preferência à formulação XR pela menor incidência de eventos adversos gastrointestinais.

Apesar de ser considerada uma medicação neutra quanto ao peso corporal, alguns pacientes idosos podem evoluir com perda acentuada de peso mesmo sem diarreia, indicando que a metformina deve ser trocada por outra classe terapêutica. Além disso, o uso de doses elevadas e por período prolongado relaciona-se com redução dos níveis de vitamina B12. No idoso, isso pode ser um problema importante; sendo assim, orienta-se a solicitação periódica de dosagem de vitamina B12 nos idosos em uso de metformina. A periodicidade adequada dessa dosagem não é clara na literatura médica, devendo ser, portanto, individualizada.

Sulfonilureias

Apresentam como principal mecanismo de ação o aumento dos níveis de insulina circulante. Há um efeito direto nas células β , estimulando a produção e a secreção de insulina, e um efeito indireto no fígado, diminuindo a depuração hepática da insulina.

Não se devem prescrever para idosos sulfonilureias de primeira geração, hoje representadas pela clorpropamida e pela glibenclamida, devido ao maior risco de hipoglicemia, dando-se preferência às de última geração, como glibepririda e gliclazida de liberação modificada (*modified release*, MR), 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).²⁹⁻³²

No caso de 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), sendo ambas 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, uma vez ao dia, antes da principal refeição, ou gliclazida em dose única, na forma de liberação lenta (MR), inicialmente

30 mg, podendo alcançar 120 mg/dia. Também se encontra disponível a associação metformina/glibepririda 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. Há, ainda, que se levar em conta o custo, uma vez que as sulfonilureias consistem na classe terapêutica mais acessível depois da metformina.

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 no receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR γ) e podem ser recomendadas como o segundo ou terceiro medicamento aos pacientes que não conseguirem controle glicêmico com metformina e sulfonilureias. A principal contraindicação às glitazonas é a presença de hepatopatia, com exceção de esteatose hepática, situação considerada por alguns especialistas o cenário apropriado para o uso de glitazonas. Não devem ser utilizadas em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática de classe funcional III ou IV (A).³³⁻³⁵ É necessário ter cautela quando do seu uso associado à insulina, devido ao maior risco de descompensação miocárdica por sobrecarga de volume circulante (B).^{36,37} Sabendo-se que a prevalência e a incidência de insuficiência cardíaca são acentuadamente maiores na população idosa com diabetes (B),³⁸ deve-se fazer 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 maiores que o limite superior da normalidade. Recente metanálise (C)³⁹ mostrou aumento de eventos coronarianos em pacientes com diabetes tratados com rosiglitazona; vários outros estudos multicêntricos de maior poder estatístico, entretanto, não confirmaram esses achados, mostrando efeito neutro das rosiglitazonas em relação a eventos cardiovasculares (A).⁴⁰⁻⁴² Apesar da controvérsia, a ANVISA retirou a rosiglitazona do mercado brasileiro.

Vários estudos têm revelado que as glitazonas estão associadas a aumento de fraturas periféricas em mulheres na pós-menopausa, particularmente em úmero, mãos e pés, possivelmente por redução da formação e da densidade da massa óssea.^{43,44} Esse fato é de extrema importância em pacientes na faixa etária geriátrica e deve ser levado em conta ao prescrever ou não uma glitazona (risco *versus* benefício) (A).^{2,21}

Existe, também, no mercado brasileiro pioglitazona em combinação fixa com alogliptina, o que, conforme já citado, é sempre interessante para a população geriátrica, a fim de reduzir o chamado *pill burden*, impacto psicológico provocado pelo número de comprimidos usados.

Acarbose

A acarbose é um inibidor da enzima α -glicosidase. Seu mecanismo de ação consiste em atrasar a absorção pós-prandial da glicose, atenuando a hiperglicemia pós-prandial. Não deve ser recomendada a indivíduos com doenças intestinais ou a pacientes predispostos à obstrução intestinal, duas situações frequentes na população idosa. A tolerância desse 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 (uma, duas ou três vezes ao 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; os existentes, entretanto, mostram eficácia e segurança semelhantes às encontradas em indivíduos mais jovens (B).⁴⁵

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 β . A ligação das glinidas aos receptores das subunidades regulatórias (SUR), contudo, 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 indivíduos com insuficiência renal ou hepática leve a moderada (B).⁴⁶ Há também a possibilidade de omiti-las em caso de o idoso optar por não se alimentar (um comprimido por refeição feita – se, porém, a alimentação não ocorrer, a medicação não deve ser administrada).

Análogos do peptídeo semelhante a glucagon

Dentre os diversos representantes dessa classe de medicamentos, encontram-se disponíveis no Brasil a exenatida, a liraglutida, a lixisenatida e a dulaglutida. 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 da 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 a liberação de glucagon, dá-se de maneira

dita “dependente de glicose”, 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, esses medicamentos têm risco muito baixo de hipoglicemias, característica atrativa para o uso em idosos com DM.

Os principais inconvenientes desse conjunto de fármacos são seus efeitos colaterais, dependentes de dose, como náuseas e vômitos mais acentuados nas primeiras semanas de uso, o que pode limitar a utilização em idosos. Um segundo fator que reduz a adesão é a via de administração subcutânea, uma (liraglutida e lixisenatida) ou duas vezes ao dia (exenatida). Recentemente, entretanto, com a chegada da dulaglutida ao Brasil, houve avanço em termos de adesão, uma vez que tal medicamento deve ser aplicado uma vez por semana. Além disso, sua caneta aplicadora é bem fácil de utilizar e esconde a agulha, evitando acidentes perfurocortantes (mais frequentes na população idosa).

Com relação à exenatida, recomenda-se iniciar o tratamento com dose de 5 mg antes do café da manhã e antes do jantar, aumentando-a para 10 mg após a primeira semana, duas vezes ao dia. Não há restrição para o uso em idosos,⁴⁷ com exceção daqueles com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/minuto = contraindicação ao uso/*clearance* de creatinina < 50 a 30 mL/minuto = usar metade da dose habitual). Quanto à liraglutida, indica-se a dose de 0,6 mg, uma vez ao dia (independentemente das refeições) durante a primeira semana de uso, devendo a dose ser ajustada para 1,2 mg após esse período e, a critério médico, até 1,8 mg/dia depois de mais 1 mês de acompanhamento. A lixisenatida deve ser iniciada na dose de 10 mcg durante as primeiras 2 semanas de tratamento, titulando a dose, em seguida, para 20 mcg, uma vez ao dia, após esse período. A dulaglutida deve ser usada na dose de 0,75 mg/semana em pacientes com mais de 75 anos e na dose total de 1,5 mg em pacientes com menos de 75 anos. Por não apresentar clearance renal, pode ser usada na dose total de 1,5 mg até 30 mL/minuto de *clearance* de creatinina.

Deve-se atentar para a possibilidade de pancreatite nos pacientes com dor abdominal e, nesse caso, descontinuar o medicamento, que não deve ser reintroduzido se confirmada a doença. Na população idosa, isso sempre precisa ser levado em consideração, pois esses pacientes frequentemente usam muitos medicamentos, ficando predispostos à pancreatite. Vale lembrar que esse ponto é, ainda, controverso na literatura médica. No estudo *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)*,⁴⁸ o grupo que utilizou liraglutida não apresentou incidência maior de eventos de pancreatite aguda em relação ao grupo placebo. Nesse estudo, havia um grupo de especialistas em pâncreas que adjudicavam os eventos adversos pancreáticos. Por sua vez, no estudo *Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Individuals (SCALE)*,⁴⁹ a incidência de pancreatite aguda foi maior no grupo que recebeu liraglutida do que no grupo tratado com placebo. Apesar disso, esse evento adverso foi considerado raro, e o aumento de risco absoluto, baixo.

A liraglutida e a dulaglutida também são contraindicadas em pacientes com história pessoal ou familiar de carcinoma

medular da tireoide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla e história de pancreatite.

A perda de peso causada por esses análogos pode ser um fator limitante para idosos desnutridos, mas, ao contrário, pode ser uma boa opção para idosos obesos. No estudo LEADER, o grupo que recebeu liraglutida apresentou redução da incidência de eventos cardiovasculares maiores (*major adverse cardiovascular events*, MACE: morte cardiovascular, infarto não fatal e acidente vascular encefálico [AVE] não fatal) da ordem de 13%, com diminuição do risco relativo (em 22%) para morte cardiovascular e (em 15%) para morte por qualquer causa. Esse estudo incluiu indivíduos com mais de 65 anos, mas a população não foi muito representativa. Além disso, na análise por subgrupos, o benefício foi restrito ao grupo de indivíduos com menos de 60 anos.

Inibidores da dipeptidil peptidase 4

Os representantes dessa classe de medicamentos, disponíveis para uso clínico, são sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina. O mecanismo de ação dessas substâncias é representado pelo aumento da vida média do peptídeo semelhante a glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) endógeno, por meio da inibição da enzima DPP-4, principal responsável pela degradação do GLP-1 endógeno. Esses medicamentos têm perfil de ação semelhante ao dos análogos de GLP-1, mas os níveis séricos de GLP-1 afetados são menores. São administrados por via oral, uma ou duas vezes ao dia, com pouco ou nenhum efeito colateral gastrointestinal, conferindo melhor aceitação por parte dos idosos.⁴⁷ O risco de hipoglicemia é mínimo, podendo ser associados a sulfonilureias e/ou metformina. Quando associados a sulfonilureias, deve-se considerar a redução da dose pela possibilidade de hipoglicemia.

Não interferem no peso e, por isso, podem ser melhor opção do que os análogos de GLP-1 em idosos desnutridos. Os inibidores da DPP-4 podem ser usados em pacientes com insuficiência renal; para isso, basta o ajuste apropriado das doses (variável conforme o integrante da classe). O estudo clínico *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin* (TECOS), randomizado e controlado por placebo, comprovou a segurança da sitagliptina no âmbito cardiovascular.⁵⁰ Por sua vez, no estudo *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus* (SAVOR), sobre a segurança cardiovascular da saxagliptina,⁵¹ embora ela tenha sido considerada segura quando da análise dos *endpoints* primários do trabalho, foi associada a aumento da incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca quando da análise dos componentes de *endpoints* secundários. Já a alogliptina, no estudo *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care* (EXAMINE)⁵² também foi tida como neutra quanto a desfechos primários do ensaio, mas apresentou propensão para aumento da incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca. Esse tema ainda é controverso e não apresenta definição formal. Até o momento, não há estudos sobre a segurança cardiovascular da vildagliptina e da linagliptina.

Com todos os argumentos expostos, o uso dos inibidores da DPP-4 parece promissor em pacientes idosos.

Inibidores do cotransportador de sódio/glicose 2

Recentemente, outra classe de medicamentos antidiabéticos orais tornou-se disponível no leque de opções terapêuticas para o tratamento do DM2. Os inibidores do cotransportador de sódio/glicose 2 (*sodium/glucose cotransporter 2*, SGLT2) – dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina –, encontrado no túbulo contorcido proximal, acabam por produzir glicosúria. Com isso, há diminuição da HbA1c, perda de peso e redução discreta da pressão arterial e do ácido úrico. Apesar disso, podem acarretar aumento da incidência de infecções genitais e do trato urinário, bem como risco de hipotensão postural. Como o idoso é mais suscetível a esses eventos adversos, deve-se ter cautela ao indicar tais medicamentos para essa população. Vale lembrar que, até o momento, estudos conduzidos com essa classe de medicamentos em indivíduos com mais de 65 anos são muito escassos; assim, não é possível tecer recomendações para o seu uso nesse grupo de pacientes. A posologia para todos os medicamentos dessa classe consiste em tomada única diária.^{53,54}

No estudo *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG),⁵⁵ a empagliflozina, quando usada em pacientes em prevenção secundária, mostrou efetividade em reduzir a ocorrência de desfechos primários (MACE) em 14%, de morte por qualquer causa em 32%, de morte cardiovascular em 38% e de hospitalizações por insuficiência cardíaca congestiva em 35%. Sendo assim, sugere-se avaliar o uso dessa medicação naqueles pacientes em prevenção secundária, mesmo na faixa etária geriátrica, usando o bom senso para considerar os benefícios em relação aos possíveis eventos adversos. Vale ressaltar que a incidência de infecção genital é maior em idosos, em comparação com pacientes mais jovens.

No estudo *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS),⁵⁶ a canagliflozina associou-se a maior risco de amputações de membros inferiores em relação ao placebo. Além disso, na análise do estudo CANVAS em separado do estudo *CANVAS on Renal Endpoints Trial* (CANVAS-R), observou-se, também, maior risco de fraturas ósseas. Esses pontos devem ser levados em consideração ao escolher o medicamento da família dos inibidores do SGLT2 a ser administrado.

Insulina

Em razão da dificuldade no manuseio das seringas, do receio de hipoglicemias e dos inúmeros falsos conceitos sobre a utilização desse hormônio, com frequência médicos não prescrevem a insulina ou adiam a sua recomendação para pacientes idosos diabéticos.

Independentemente da idade, a insulinoterapia deve ser iniciada de imediato em pacientes com hiperglicemia > 280 mg/dL acompanhada de poliúria, polidipsia, perda de peso e astenia. Muitas vezes, com a normalização da glicemia, a glicotoxicidade desaparece (C).⁵⁷ Nesses casos, é possível

interromper a insulina e tentar manter a euglicemia com anti-diabéticos orais. A insulino-terapia também é indicada para casos em que não se consegue alcançar nem manter controle glicêmico adequado, com a associação de dois ou três medicamentos orais em suas dosagens máximas (B).⁵⁸

Pacientes e familiares devem ser orientados sobre diferentes tipos de insulina, técnicas de aplicação, sintomas e causas de hipoglicemia, prevenção e tratamento. Recomenda-se que pacientes idosos deem preferência a canetas ou a pré-misturas. Indicam-se, também, as insulinas basais mais modernas, em razão do menor risco de hipoglicemia, da menor variabilidade de efeito e da meia-vida mais prolongada (insulina degludeca e insulina glargina U300).^{59,60} O monitoramento glicêmico domiciliar deve ser considerado principalmente em situações de emergência e dúvidas.

Como regra geral, o tratamento precisa ser iniciado com insulina de ação intermediária – protamina neutra Hagedorn (*neutral protamine Hagedorn*, NPH) –, ao deitar, ou com análogos de ação prolongada (glargina U100, glargina U300, detemir ou degludeca), na dose de 10 a 20 unidades. Os ajustes de dose, quando necessários, deverão ser realizados a cada 3 ou 4 dias, com base nos resultados das glicemias capilares e/ou da hipoglicemia (B).⁶¹ No caso da insulina degludeca, esses ajustes devem ser feitos uma vez por semana, pois ela só atinge o estado de equilíbrio após 3 a 4 dias. Se a hiperglicemia for mantida, deve-se iniciar uma segunda dose de NPH (antes do café da manhã) ou, então, introduzir insulinas de ação rápida (regular) ou, preferencialmente, de ação ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina), caso a hiperglicemia ocorra

nos períodos pós-prandiais. Em algumas situações, a terapia intensificada, com múltiplas aplicações, monitoramento e contagem de carboidratos, pode ser utilizada; deve-se lembrar, porém, que as hipoglicemias são mais frequentes e deletérias nos idosos e que o controle glicêmico rígido, na maioria das vezes, não oferece benefícios nessa fase da vida.

Monitorização da glicemia no fluido intersticial

Recentemente, um dispositivo para monitorização da glicemia no fluido intersticial ingressou no mercado brasileiro, permitindo aos pacientes a avaliação sem punção digital e com mais frequência. Além disso, essa ferramenta permite a análise da tendência de glicemia. Instalado pelo próprio paciente ou por algum cuidador, o sensor em questão funciona de forma ininterrupta por até 2 semanas, sendo, após esse período, trocado. Parece tratar-se, portanto, de opção promissora para pacientes nos quais se busca menor impacto (*burden*) da automonitorização, assim como para pacientes com maior risco de hipoglicemia, em períodos de descontrole glicêmico ou apenas com o intuito de melhorar a qualidade de vida. As indicações são muitas e não se limitam às que foram citadas. É fundamental estimular o uso, por parte dos pacientes, de novas ferramentas de monitorização intensiva da glicemia no fluido intersticial, instruindo-os, bem como os seus cuidadores, sobre as possíveis diferenças entre os valores aferidos no sangue capilar e os aferidos no fluido intersticial, para que saibam como lidar com essa situação e façam uso adequado da terapia.^{62,63}

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O tratamento de idosos com diabetes deve obedecer aos mesmos princípios aplicados a indivíduos mais jovens.	A
Não há evidências de que o controle glicêmico rigoroso em idosos evite eventos cardiovasculares.	B
A terapia intensificada em idosos com diabetes está associada a maior risco de hipoglicemia.	A
Não se conseguiu comprovar que a maior mortalidade, observada em tratamento intensivo de pacientes idosos com diabetes, seria resultado da maior incidência de hipoglicemia.	B
Metformina não é contraindicada a idosos, mas, quando recomendada, deve-se atentar às funções renal, hepática e cardiopulmonar, bem como a quaisquer situações que predisponham à acidose.	A
Insulino-terapia não está contraindicada a idosos com diabetes, mas esse tipo de tratamento requer mais cuidados e implica maior risco de hipoglicemia.	B
Acarbose pode ser utilizada em idosos diabéticos com mínimo ou nenhum risco de hipoglicemia, mas a tolerância aos efeitos colaterais é menor.	C
Glitazonas podem ser utilizadas em pacientes idosos com diabetes, mas o risco de insuficiência cardíaca e de osteoporose (principalmente nas mulheres) limita o uso nessa população.	B
Análogos de GLP-1 e inibidores da enzima DPP-4 podem ser usados em idosos com diabetes, com especial atenção à função renal, já que são contraindicados em caso de insuficiência renal grave (<i>clearance</i> ≤ 30 mL/minuto). Ajustes de dose podem ser necessários, de acordo com a função renal e com a droga escolhida.	B
Inibidores do SGLT2 com comprovada redução de desfechos cardiovasculares duros devem ser considerados no tratamento do DM2 em idosos que estejam em prevenção secundária. Sempre, porém, é preciso analisar riscos <i>versus</i> benefícios caso a caso.	B
Inibidores do SGLT2 podem fazer parte das opções de tratamento do paciente idoso com DM2, desde que se atente ao maior risco de infecções genitais e de hipotensão postural nessa subpopulação.	B

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Quando a insulino-terapia é necessária em pacientes idosos, as insulinas basais mais modernas (degludeca e glargina U300) devem constituir a primeira opção, em virtude da menor incidência de hipoglicemias.	A
A monitorização contínua da glicemia no fluido intersticial deve ser ferramenta complementar à glicemia capilar em idosos com DM em regime de insulino-terapia plena, com o objetivo de reduzir o risco de hipoglicemia.	B

GP-1: peptídeo semelhante a glucagon 1; DPP-4: dipeptidil peptidase 4; SGLT2: cotransportador de sódio/glicose 2; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DM: diabetes mellitus.

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. *Rev Soc Bras Clín Méd.* 2009;7(4):228-32.
- Honnick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. *Clev Clinic J Med.* 2008;75(1):70-8.
- Khan HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS et al. The Framingham Eye Study. II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1997;106(1):33-41.
- Haffner SM, Lethto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. 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(4):229-34.
- Millicevic Z, Raz I, Beattie SD, Campaigne BN, Sarwat S, Gromniak E et al. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2008;31(Suppl 2):S155-60.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care.* 1979;2(2):120-6.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16(2):434-44.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA 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(1):187-92.
- Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 1):S3-5.
- Kilvert A, FitzGerald MG, Wright AD, Natrass M. Newly diagnosed, insulin-dependent diabetes mellitus in elderly patients. *Diabet Med.* 1984;1(2):115-8.
- Benbow SJ, Walsh A, Gill GV. Brittle diabetes in the elderly. *J R Soc Med.* 2001;94(11):578-80.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose control and complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R 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(1):193-203.
- Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes – 2006: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2140-57.
- Look Ahead Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(2):145-54.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
- Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3230-6.
- Ramachandram A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V 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(2):289-97.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX 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(4):537-44.
- Honkola A, Forsen T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 1997;34(4):245-48.
- Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2335-41.
- Lalau JD, Vermersch A, Hary L, Andrejak M, Isnard F, Quichaud J. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1990;28(8):329-32.
- DeFronzo 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(9):541-9.

26. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334(9):574-9.
27. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ.* 2005;173(5):502-4.
28. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation.* 2005;111(5):583-90.
29. Graal MB, Wolfenbuttel BH. The use of sulphonylureas in the elderly. *Drugs Aging.* 1999;15(6):471-81.
30. Jennings PE. Oral antihyperglycaemics: considerations in older patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs Aging.* 1997;10(5):323-31.
31. Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations. *Drug Aging.* 2001;18(1):31-44.
32. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulphonylureas. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1681-6.
33. 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. *Lancet.* 2007;370(9593):1129-36.
34. Woollorton E. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *CMAJ.* 2002;166(2):219.
35. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care.* 2007;30(8):2148-53.
36. Rajagopalan R, Perez A, Khan M, Murray FT. Pioglitazone is effective therapy for elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging.* 2004;21(4):259-71.
37. 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.
38. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):699-703.
39. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2456-71.
40. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39.
41. Home P, Pocock S, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicenter, randomized, open-label trial. *Lancet.* 2009;373(9681):2125-35.
42. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503-15.
43. ADRAC. Thiazolidinediones and reduced bone density. *Aust Adv Drug React Bull.* 2007;26:18.
44. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J 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(4):1305-10.
45. Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, Lau DC, Ross SA, Yale JF et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;59(1):37-42.
46. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care.* 2003;26(7):2075-80.
47. 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.
48. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
49. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22.
50. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-42.
51. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-26.
52. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35.
53. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):140-51.
54. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract.* 2013;41(2):72-84.
55. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
56. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
57. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes.* 1985;34(3):222-34.
58. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU; 4001 Study Group. Glimperide 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):952-9.
59. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(8):723-32.
60. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(9):859-67.
61. Wolffenbuttel BH, Sels JP, Rondas-Colbers GJ, Menheere PP, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1996;19(12):1326-32.
62. Carlson AL, Mullen DM, Beergenstal RM. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(Suppl 2):S4-11.
63. Slattery D, Choudhary P. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(Suppl 2):S55-61.



PARTE 10

O paciente hospitalizado

Manejo da hiperglicemia hospitalar

Introdução

A hiperglicemia pode estar presente em até 38% dos pacientes hospitalizados. Ela decorre de três condições: diagnóstico prévio conhecido de diabetes *mellitus* (DM), diagnóstico prévio desconhecido de DM ou hiperglicemia do estresse.¹ Geralmente de caráter transitório, a hiperglicemia de estresse envolve fisiopatologia complexa, compreendendo um estado de resistência insulínica aliado à supressão da liberação de insulina pelas células β -pancreáticas. Nessa condição, contribuem a desidratação, a liberação de hormônios contrarreguladores, o estresse oxidativo, a produção de citocinas inflamatórias, o uso de medicamentos hiperglicemiantes, como glicocorticoides e drogas vasoativas, além da administração de dietas e soluções concentradas em glicose.^{2,3} Além disso, a hiperglicemia do estresse, em pacientes críticos, está relacionada a aumento do risco de mortalidade, quando comparada aos mesmos patamares glicêmicos de indivíduos com diagnóstico prévio de DM.¹ Ao mesmo tempo, embora a glicemia retorne ao normal após a estabilização clínica, um seguimento ambulatorial se faz imprescindível, uma vez que essa condição pode denotar risco futuro de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).⁴

A presença de hiperglicemia em ambiente hospitalar associa-se a prolongamento da estadia, maior demanda de recursos humanos e aumento dos custos hospitalares, além de constituir importante fator de morbimortalidade, estando diretamente relacionada ao aumento de complicações cardiovasculares, de distúrbios hemodinâmicos e hidreletrolíticos, de quadros infecciosos, de comprometimento do processo de cicatrização e de fenômenos trombóticos.⁵

A abordagem terapêutica da hiperglicemia hospitalar, por sua vez, enfrenta grandes desafios, já que é preciso proceder à redução dos níveis glicêmicos e, ao mesmo tempo, evitar a ocorrência de hipoglicemia e de padrões com grande variabilidade glicêmica, ambos determinantes, também, de maior morbimortalidade.^{6,7} Em razão disso, alguns hospitais nacionais, seguindo tendência internacional, criaram núcleos multiprofissionais especializados no controle glicêmico hospitalar, com o desenvolvimento, ainda, de protocolos validados para a realidade de cada serviço, o que tem sido uma exigência de institutos de acreditação hospitalar, como a Joint Commission.⁸

Essas iniciativas dependem do engajamento de todo o corpo assistencial, da educação continuada em todos os níveis hospitalares, da implementação de cultura de segurança hospitalar, do suporte financeiro e logístico do administrador

hospitalar e, finalmente, do que se conhece como glucometria, que compõe uma documentação pormenorizada de todos os parâmetros que envolvem o controle glicêmico, de maneira a possibilitar a avaliação da resposta clínica, a correção de eventuais problemas e o aprimoramento das metodologias aplicadas para o alcance dos objetivos traçados.⁹

Abordagem inicial e metas glicêmicas

Em todos os pacientes hospitalizados, recomenda-se a realização de pelo menos um teste de glicemia admissional.¹⁰ Naqueles com diagnóstico prévio de DM ou com hiperglicemia detectada na admissão, indica-se a realização imediata do exame de hemoglobina glicada (HbA1c) [NE]: B, desde que ele não tenha sido feito nos últimos 3 meses.¹¹ A mensuração de HbA1c acima de 6,5% possibilita a identificação de pacientes com DM, desconhecedores de seu diagnóstico, distinguindo-os daqueles com hiperglicemia do estresse, o que permite planejar a estratégia de seguimento tanto durante a internação como após a alta hospitalar.

A hiperglicemia hospitalar é definida por valores de glicemia maiores que 140 mg/dL. A persistência de glicemia acima desses patamares deve ser enfatizada na ficha de admissão, requerendo acompanhamento por equipes especializadas em controle glicêmico hospitalar.¹² Muitas vezes, a glicemia retorna a patamares adequados após medidas gerais, como hidratação endovenosa, uso de agentes antitérmicos, oxigenoterapia e analgesia, por exemplo.

Atualmente, recomenda-se como meta terapêutica um patamar de glicemia entre 140 e 180 mg/dL para a maioria dos pacientes críticos (NE: A) e não críticos (NE: C).¹³ Esses patamares foram definidos em consenso pela Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) e pela Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE). A recomendação resulta de estudos de metanálise que observaram aumento inaceitável das taxas de hipoglicemia e de mortalidade em pacientes com critérios de alvo glicêmico mais rígidos, almejando a normoglicemia.^{14,15} Eventualmente, em pacientes não críticos, de baixo risco para hipoglicemia, e sem maiores comorbidades, pode ser aceita glicemia entre 100 e 140 mg/dL (NE: C). Por sua vez, níveis mais elevados podem ser considerados nos pacientes terminais ou naqueles muito idosos.¹⁶

O esquema terapêutico exigirá ajustes frequentes, de acordo com mudanças do quadro clínico do paciente, alterações no tipo de dieta, necessidade de procedimentos invasivos ou introdução de tratamentos potencialmente hiperglicemiantes. Isso é possível pelo constante monitoramento glicêmico de “ponta de dedo”, realizado por meio de glicosímetros capilares validados para uso hospitalar, segundo normas estritas de segurança, que incluem tiras reagentes individualizadas e o não compartilhamento de aparatos. A glicemia capilar, no entanto, pode falsear o resultado na presença de anemia, acidose, hipoperfusão ou edema, devendo-se, nesses casos, utilizar coletas de amostras de cateteres venosos ou arteriais, tomando-se o cuidado de evitar contaminação com soluções ricas em glicose infundidas próximo ao sítio de coleta.¹⁷

Nos pacientes em dieta oral, recomenda-se o teste antes das refeições; nos pacientes em jejum, em dieta enteral ou em dieta parenteral, indica-se o teste a cada 4 a 6 horas. Em pacientes críticos, recebendo infusão endovenosa contínua de insulina, pode ser necessária uma frequência maior, a cada 1 a 2 horas (NE: B).¹⁸

A utilização de monitores contínuos de glicemia (*continuous glucose monitoring*, CGM) ainda está em desenvolvimento para o ambiente hospitalar, sendo necessários estudos sobre eficácia e segurança para estabelecer uma recomendação.¹⁹

Terapia farmacológica da hiperglicemia

No ambiente hospitalar, a insulina é o padrão-ouro no tratamento da hiperglicemia (NE: A).²⁰ Em raras situações, pode-se considerar a manutenção do tratamento ambulatorial com drogas orais, principalmente nos pacientes não críticos e que serão submetidos a procedimentos pouco invasivos, de baixo risco, e sem modificação de seu estado nutricional.²¹

Em estudo recente, randomizado, que avaliou pacientes não críticos com DM2, englobando unidades clínicas e cirúrgicas, a utilização de sitagliptina, um representante da classe dos inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), de forma isolada ou em combinação com insulina basal, foi bem tolerada, tendo demonstrado similaridade no controle glicêmico e na taxa de ocorrência de hipoglicemia, quando comparada ao esquema insulínico basal-*bolus*.²² A vantagem dessa classe farmacológica é seu baixo potencial para hipoglicemia, em função dos efeitos moduladores nas células α pancreáticas, além do excelente perfil de segurança e tolerabilidade. Os demais medicamentos ainda carecem de dados de segurança ou apresentam potenciais efeitos adversos, portanto ainda não são rotineiramente recomendados como coadjuvantes na terapia hospitalar.²³

O uso das chamadas tabelas progressivas de insulina, de acordo com a glicemia, ou *sliding scale*, deve ser abolido, por induzir grande variabilidade glicêmica e também repetidos episódios hipoglicêmicos (NE: A).²⁴ Essa prática, bastante difundida em hospitais que não dispõem de protocolos bem definidos, baseia-se na infusão de insulina apenas quando ocorre descontrole glicêmico, permanecendo o indivíduo por horas em hiperglicemia, quando, então, são aplicadas doses excessivas de insulina, com queda abrupta dos níveis glicêmicos.

Pacientes críticos

Nos pacientes críticos, a infusão endovenosa contínua de insulina é o método mais aceito de tratamento. Em virtude da ação imediata e da meia-vida mais curta da insulina por via endovenosa, em comparação com outras vias de administração, o ajuste da glicemia pode ser feito com mais rapidez e previsibilidade e com menor risco de hipoglicemia.²⁵

Existem diversos programas eletrônicos, comercialmente disponíveis, para estabelecer o ritmo de infusão da insulina e os ajustes necessários, os quais estão calibrados com base em três parâmetros básicos: correção da hiperglicemia, prevenção da hipoglicemia e obtenção de menor variabilidade glicêmica possível.

A dose diária total de insulina (DDTI) pode ser calculada de duas maneiras:²⁵

- Utilizar a dose total de insulina que o paciente já recebia ambulatorialmente, desde que a HbA1c de entrada seja satisfatória;

- Calcular a dose com base no peso corpóreo: utiliza-se a proporção de 0,2 a 0,4 UI/kg nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), nos indivíduos magros, nos idosos, naqueles com HbA1c prévia adequada, nos virgens de insulina, naqueles com insuficiência renal crônica e nos pacientes não críticos; usa-se a proporção de 0,5 a 2,0 UI/kg nos indivíduos com DM2, nos obesos com resistência à insulina, nos pacientes críticos, naqueles com elevação de HbA1c e nos pacientes recebendo corticoterapia.

Após a estabilização do quadro clínico, deve-se proceder à transição do esquema de insulina endovenosa para a via subcutânea, utilizando-se o equivalente a 60 a 80% da dose total infundida nas últimas 6 horas de infusão, preferencialmente da noite, quando o paciente não se alimentou, e multiplicar por 4, para o cálculo da DDTI. É importante salientar que a bomba de infusão endovenosa de insulina deve ser desligada somente após 2 a 4 horas da aplicação de insulina basal, a fim de evitar o rebote hiperglicêmico decorrente da suspensão da aplicação endovenosa (NE: B).²⁶

Alguns parâmetros clínicos podem sugerir que ainda não seja segura a transição da infusão endovenosa para a via subcutânea, entre eles: taxa de infusão de insulina maior que 3 UI/hora, grande variabilidade glicêmica, grande edema de partes moles e instabilidade hemodinâmica.²⁷

Pacientes não críticos

Nos pacientes não críticos, com dieta oral, administra-se preferencialmente o esquema subcutâneo basal-*bolus*, que simula a secreção fisiológica pancreática (NE: A).¹⁰ Esse esquema compreende a utilização de insulina basal, que representará 50% da DDTI, e de insulina prandial, correspondendo aos restantes 50% da DDTI, divididas nas principais refeições ou, alternativamente, com doses definidas pela contagem de carboidratos.

Além das insulinas basal e prandial, o esquema basal-*bolus* prevê a administração de doses de correção, adicionadas à dose prandial, de acordo com o nível de glicemia pré-prandial, com o intuito de adequar o paciente à meta glicêmica estabelecida (NE: A).¹⁰ As doses de correção são, em geral,

representadas por 2 a 4 UI, de acordo com o grau de resistência à insulina, para 40 mg/dL acima da meta proposta de 140 a 180 mg/dL. Em contrapartida, na vigência de níveis glicêmicos abaixo da meta, a dose prandial poderá ser reduzida ou, eventualmente, suprimida em determinada refeição, para evitar hipoglicemia. Em situações nas quais são necessárias elevadas doses de insulina de correção, procede-se ao ajuste do esquema basal-*bolus* no dia subsequente, acrescentando-se à DDTI aproximadamente 50% da dose utilizada na correção.

Dentre as insulinas basais, utilizam-se a análoga glargina U100, com aplicação a cada 24 horas; a análoga detemir, com aplicação a cada 12 horas; e a protamina neutra Hagedorn (*neutral protamine Hagedorn*, NPH) humana, com 2 a 3 aplicações diárias. Existem poucos estudos em ambiente hospitalar comparando o uso das insulinas humana e análogas. Embora a eficácia na redução glicêmica seja semelhante, na rotina extra-hospitalar são inúmeros os estudos privilegiando as análogas em relação às humanas, em termos de taxa de hipoglicemia e variabilidade glicêmica, dois aspectos que não podem ser desconsiderados no ambiente hospitalar.²⁸ Recentemente, chegaram ao mercado novas insulinas análogas, como a glargina U300 e a degludeca, com meia-vida mais longa, de administração única diária, que promovem menor variabilidade glicêmica e taxas muito menores de hipoglicemia, principalmente noturna, quando comparadas às demais. No entanto, não existem dados suficientes na literatura sobre sua utilização em ambiente hospitalar. Um estudo, com casuística pequena, realizado em hospital privado brasileiro, demonstrou melhora no coeficiente de variabilidade glicêmica, na ocorrência de hipoglicemias graves e na redução da dose de insulina com a introdução de insulina degludeca no lugar de glargina U100.²⁹

Dentre as insulinas prandiais e de correção, utilizam-se as análogas asparte, glulisina ou lispro, todas de ação ultrarrápida e que, portanto, devem ser administradas imediatamente antes das refeições. Também está disponível a insulina regular humana, de ação rápida, que, pelo início de ação mais tardio que o das análogas, deve ser administrada 30 minutos antes das refeições, fator que deve ser levado em consideração no hospital, pois, eventualmente, isso pode dificultar a rotina da equipe de enfermagem (em virtude da escala de horários para a administração de medicamentos e das refeições nem sempre fornecidas em horário preciso aos pacientes).

Não se recomenda o uso de insulinas comercializadas como pré-mistura, pela demonstração de elevado risco de hipoglicemia.³⁰

Nutrição hospitalar e insulinoterapia

A participação de nutricionistas especializados na condução da hiperglicemia hospitalar é fundamental para garantir o aporte adequado de calorias, promover o equilíbrio de macro e micronutrientes, ajustar a dieta ao paladar do paciente, quantificar consumo e perdas e, finalmente, determinar o conteúdo de carboidratos para aqueles que utilizam o esquema de insulina conforme contagem de carboidratos.³¹ Nessa contagem, a relação de uma unidade de insulina ultrarrápida

ou rápida é calculada para cada 10 a 25 g de carboidrato. Em pacientes com maior resistência insulínica, como obesos, portadores de hepatopatia grave ou aqueles em uso de corticosteroides, faz-se o cálculo com 10 g; em indivíduos magros, com hiperglicemia leve e naqueles que nunca utilizaram insulina, opta-se pelo patamar superior.

Se a aceitação da dieta oral for inadequada ou imprevisível, como nos pacientes com náuseas ou no pós-operatório de cirurgias toracoabdominais, a insulina prandial pode ser aplicada logo ao término da refeição, calculando-se a dose de acordo com o conteúdo de carboidratos ingerido; nessa condição, dá-se preferência aos análogos de insulina de ação ultrarrápida, pelo seu efeito mais imediato que o da insulina regular humana.³²

Nos pacientes em jejum oral ou em dieta enteral contínua, prefere-se o uso de insulina basal, na proporção de 40% da dose total diária, associada a doses de correção a cada 4 horas, se utilizadas as insulinas análogas ultrarrápidas, ou a cada 6 horas, se utilizada a insulina regular humana (NE: A).³³ Em caso de dieta enteral intermitente, em especial quando existem pausas noturnas, opta-se por reduzir o percentual de insulina basal e, também, evita-se a insulina NPH, pelo risco de hipoglicemia nos períodos de jejum.

Nos pacientes em nutrição parenteral, recomenda-se infusão endovenosa contínua de insulina. Inicia-se com a adição de insulina regular na bolsa, na proporção de 1 UI para cada 10 g de glicose, procedendo ao ajuste conforme a necessidade de doses correccionais, realizadas a cada 4 a 6 horas. Acrescenta-se ao esquema diário total do dia seguinte o equivalente à metade do total de insulina de correção no dia anterior.³⁴

Situações especiais

Corticoterapia

Os corticosteroides suprimem a secreção pancreática de insulina, aumentam a produção hepática de glicose e reduzem a sensibilidade à insulina. A intensidade e a duração do efeito hiperglicemiante dependem do tipo de corticosteroide.³⁵

Aqueles de curta ação, como a prednisona, administrados pela manhã, terão efeito mais pronunciado na glicemia prandial das primeiras refeições do dia, enquanto os de longa ação, como a dexametasona, ou múltiplas doses diárias de corticosteroides de curta ação, como a hidrocortisona, comprometerão tanto a glicemia prandial como a de jejum, devendo-se fazer ajustes nas doses de insulina basal e prandial. Em pacientes que seguem o esquema basal-*bolus*, o uso de corticosteroide de curta duração requer ajustes na proporção das insulinas prandiais, que representarão aproximadamente 70% da dose diária total (NE: B). O comportamento glicêmico com o uso de corticosteroides é muito variado, razão pela qual os pacientes precisam ser monitorizados com mais frequência, devendo ser o tratamento individualizado. Como regra, aumenta-se de 10 a 20% a dose de insulina a cada incremento de dose do corticosteroide, fazendo-se o reverso quando se diminui a dose do corticosteroide, para evitar a ocorrência de hipoglicemia (NE: B).³⁶

Insuficiência renal crônica

Embora a metabolização renal da insulina endógena seja pouco expressiva, ela ganha importância quando se trata da insulina exógena. Além disso, o tecido renal responde por cerca de 10 a 25% da neoglicogênese durante o jejum. Dessa forma, em associação à inerente redução do apetite pela uremia, indivíduos com doença renal crônica (DRC) estão mais sujeitos à hipoglicemia. Assim, em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 50 a 60 mL/min, deve-se promover redução de 25% da dose usual; naqueles com TFGe < 10 mL/min, a dose deve ser reduzida a 50% da usual (NE: B).³⁷

Em pacientes que realizam hemodiálise, existe uma tendência maior a hipoglicemia nas 24 horas subsequentes ao procedimento. Estudos clínicos sugerem uma redução de 25% na dose de insulina basal no dia posterior à hemodiálise, sem necessidade de modificação da dose prandial (NE: C).³⁸

Insuficiência hepática

Pacientes com doenças inflamatórias crônicas do fígado apresentam maior resistência insulínica, em razão do efeito das citocinas inflamatórias, e requerem, em geral, doses mais elevadas de insulina. Por sua vez, pacientes com cirrose e insuficiência hepática grave, em virtude da menor reserva de glicogênio e da menor metabolização da insulina, estão mais sujeitos a sofrer hipoglicemia, principalmente nos períodos de jejum prolongado. Em pacientes submetidos a transplante hepático, a ocorrência de hipoglicemia no transoperatório

é diretamente proporcional ao escore MELD (modelo para doença hepática terminal; *model for end-stage liver disease*) de severidade funcional hepática.³⁹ Ao mesmo tempo, a captação hepática de glicose no estado pós-prandial é reduzida, fazendo com que esses pacientes apresentem grandes elevações glicêmicas pós-prandiais.⁴⁰ Assim, nos pacientes com disfunção hepática grave, deve-se reduzir a proporção de insulina basal em relação à prandial (NE: D).

Programação de alta hospitalar

O período de internação pode ser excelente oportunidade para que pacientes recebam informações educacionais sobre a sua doença, sobre o uso correto de medicamentos anti-hiperglicemiantes, sobre a importância da monitorização da glicemia e sobre o reconhecimento e a conduta diante de hipoglicemia ou hiperglicemia, aumentando, dessa maneira, a aderência ao tratamento, a fim de reduzir as complicações decorrentes do DM, abreviar o tempo de internação e diminuir a taxa de readmissão hospitalar.

Pacientes com DM que iniciaram insulino-terapia exclusiva durante a internação, em substituição a fármacos orais que utilizavam ambulatorialmente, devem retornar aos medicamentos, com pelo menos 1 a 2 dias de antecedência da alta hospitalar. Na alta, é importante que os pacientes já tenham agendado um retorno breve, em no máximo 1 mês, com o médico especialista, e cabe à equipe de atendimento hospitalar redigir um resumo detalhado do quadro clínico e da estratégia terapêutica adotada ao longo da internação.⁴¹

Referências bibliográficas

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-82.
2. Pimazoni Netto A, coordenador. Posicionamento oficial SBD no 03/2015: controle da glicemia no paciente hospitalizado [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2015 [aceso em 21 set 2017]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/posicionamento-3.pdf>.
3. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009;373(9677):1798-807.
4. Moradi S, Keshavarzi A, Tabatabaee SM. Is stress hyperglycemia a predicting factor of developing diabetes in future? *Exp Clin Endocrinol Metab.* 2015;123(10):614-6.
5. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471-8.
6. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2262-7.
7. Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4091-7.
8. Arnold P, Scheurer D, Dake AW, Hedgpeth A, Hutto A, Colquitt C et al. Hospital guidelines for diabetes management and the Joint Commission-American Diabetes Association inpatient diabetes certification. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):333-41.
9. Coughlin DJ, Maynard G, Cooper L, Kienle PC, Vigersky R, Childers D et al. Enhancing insulin-use safety in hospitals: practical recommendations from an ASHP Foundation expert consensus panel. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(16):1404-13.
10. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):16-38.
11. Pasquel FJ, Gomez-Huelgas R, Anzola I, Oyedokun F, Haw JS, Vellanki P et al. Predictive value of admission hemoglobin A1c on inpatient glycemic control and response to insulin therapy in medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(12):e202-3.
12. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med.* 2009;37(12):3001-9.
13. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consen-

- sus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119-31.
14. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-44.
 15. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A 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.
 16. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2017;40(4):509-17.
 17. Scott MG, Bruns DE, Boyd JC, Sacks DB. Tight glucose control in the intensive care unit: are glucose meters up to the task? *Clin Chem*. 2009;55(1):18-20.
 18. Boutin JM, Gauthier L. Insulin infusion therapy in critically ill patients. *Can J Diabetes*. 2014;38(2):144-50.
 19. Gomez AM, Umpierrez GE. Continuous glucose monitoring in insulin-treated patients in non-ICU settings. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(5):930-6.
 20. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-91.
 21. Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi SE; Society of Hospital Medicine Glycemic Control Task Force. Subcutaneous insulin order sets and protocols: effective design and implementation strategies. *J Hosp Med*. 2008;3(5 Suppl):29-41.
 22. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3430-5.
 23. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S120-7.
 24. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34(2):256-61.
 25. Lansang MC, Umpierrez GE. Inpatient hyperglycemia management: a practical review for primary medical and surgical teams. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(5 Suppl 1):S34-43.
 26. Shomali ME, Herr DL, Hill PC, Pehlivanova M, Sharretts JM, Magee MF. Conversion from intravenous insulin to subcutaneous insulin after cardiovascular surgery: transition to target study. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(2):121-6.
 27. Furnary AP, Braithwaite SS. Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy. *Am J Cardiol*. 2006;98(4):557-64.
 28. Yeldandi RR, Lurie A, Baldwin D. Comparison of once-daily glargine insulin with twice-daily NPH/regular insulin for control of hyperglycemia in inpatients after cardiovascular surgery. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8(6):609-16.
 29. Bulisani MGP, Almeida MFO, Abdon CM, Moreno ACS, Fonseca MIH, Genestreti PRR. In-hospital experience with insulin degludec (IDeg). *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7(Suppl 1):A90.
 30. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, Sanchez C, Dieguez M, Riestra M et al. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2211-6.
 31. Curli M, Dinardo M, Noschese M, Korytkowski MT. Menu selection, glycaemic control and satisfaction with standard and patient-controlled consistent carbohydrate meal plans in hospitalized patients with diabetes. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(4):355-9.
 32. Bogun M, Inzucchi SE. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Clin Ther*. 2013;35(5):724-33.
 33. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, Selzer F, Karslioglu E, Idriss AM et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2009;32(4):594-6.
 34. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract*. 2011;17(2):249-60.
 35. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014;6(1):9-20.
 36. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009;15(5):469-74.
 37. Zanella MT, Hohl A. Ajustes de doses de fármacos utilizados por pacientes com doença renal do diabetes. In: Sociedade Brasileira de Diabetes. Prevenção, diagnóstico e conduta terapêutica na doença renal do diabetes. Posicionamento Oficial Tripartite no 01/2016. [S.l.]: Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2016.
 38. Sobngwi E, Enoru S, Ashuntantang G, Azabji-Kenfack M, Dehayem M, Onana A et al. Day-to-day variation of insulin requirements of patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1409-12.
 39. Ahmadi H, Azar ST. Liver disease and diabetes: association, pathophysiology, and management. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(1):53-62.
 40. Chung HS, Kim ES, Lee C, Park CS. Comparison of intraoperative changes in blood glucose according to model for end-stage liver disease score during living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47(6):1877-82.
 41. Shepperd S, Lannin NA, Clemson LM, McCluskey A, Cameron ID, Barras SL. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD000313.

Cetoacidose diabética

Introdução

Cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação grave que pode ocorrer durante a evolução do diabetes *mellitus* tipos 1 e 2 (DM1 e DM2).¹ A CAD apresenta-se em aproximadamente 25% dos pacientes no momento do diagnóstico do DM1, sendo a causa mais comum de morte entre crianças e adolescentes com DM1; também é responsável por metade das mortes nesses pacientes com menos de 24 anos (D).¹⁻⁶ Em um grande estudo nacional, o *Brazilian Type 1 Diabetes Study Group* (BrazDiab1SG), que avaliou 3.591 pacientes com DM1 (56% do sexo feminino) de instituições públicas, o diagnóstico de DM1 foi confirmado por meio de CAD em 42,3%.⁷

Estudo recente demonstrou que valores elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) são preditores de CAD em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, concluindo que um controle glicêmico insatisfatório em longo prazo relaciona-se com o seu diagnóstico, independentemente de fatores demográficos e socioeconômicos.⁸ Nesse contexto, os dados do BrazDiab1SG, com quase metade (47,5%) dos pacientes com DM1 apresentando HbA1c $\geq 9\%$,⁹ a CAD acaba tendo ainda mais importância no Brasil.

Quando moderada e grave, a CAD deve ser tratada em unidade de terapia intensiva e, fundamentalmente, por profissionais habilitados nesse tipo de complicação. É importante salientar que, durante muitos anos, considerou-se a CAD uma complicação específica do DM1. Na literatura, entretanto, encontram-se vários relatos de CAD em indivíduos com DM2, inclusive em pacientes idosos acima de 70 anos.

Antes do advento da insulina, a taxa de mortalidade por CAD oscilava em torno de 90%. Da década de 1950 em diante, com a evolução de todo o arsenal terapêutico, como antibioticoterapia, ênfase no processo de hidratação, controle eletrolítico e uso de insulina regular, essa taxa foi reduzida para aproximadamente 10% (B).^{7,10} Atualmente, em centros de excelência no tratamento de CAD, a mortalidade geral é inferior a 1%, podendo, contudo, ser $> 5\%$ em indivíduos mais velhos e com doenças graves;¹ ademais, quando evolui com edema cerebral, pode atingir 30% ou mais dos pacientes. As principais causas de morte por CAD são edema cerebral, hipopotassemia, hipofosfatemia, hipoglicemia, complicações intracerebrais, trombose venosa periférica, mucormicose, rabdomiólise e pancreatite aguda.^{11,12} O prognóstico depende das condições de base do paciente, com piora sensível em idosos, gestantes e indivíduos com doenças crônicas.¹³

Diante do exposto, e considerando a gravidade dessas complicações, este capítulo destaca os aspectos fisiopatológicos da CAD, com ênfase no tratamento.

Fatores precipitantes

Os estados infecciosos são a etiologia mais comum de CAD. 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.¹⁴

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 antipsicóticos atípicos para tratamento de transtorno de humor bipolar e esquizofrenia (como clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina) aumenta o risco de distúrbios metabólicos, como ganho de peso, dislipidemia, diabetes *mellitus* (DM), CAD e pancreatite aguda, sendo observados riscos maiores com a clozapina e a olanzapina e menores com a risperidona e a quetiapina (B).¹⁵⁻¹⁹

Atualmente, com o uso mais frequente de bombas de infusão contínua subcutânea de insulina ultrarrápida, tem-se observado aumento da incidência de CAD. Tal fato pode ocorrer em virtude de obstrução parcial ou total do cateter, provocando redução aguda da infusão de insulina (C).^{20,21}

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.^{10,22,23}

Fisiopatologia

Na CAD, fundamentalmente, o que ocorre é a redução da concentração efetiva de insulina circulante associada à liberação excessiva de hormônios contrarreguladores, entre os quais o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio do crescimento. A deficiência de insulina pode ser absoluta em pacientes com DM1 ou relativa, como observado em pacientes com DM2, na presença de estresse ou doenças intercorrentes. Em resumo, essas alterações hormonais na CAD de-

sencadeiam aumento da produção hepática e renal de glicose e redução da sua captação pelos tecidos periféricos sensíveis à insulina, resultando, assim, em hiperglicemia e consequente hiperosmolalidade no espaço extracelular. A hiperglicemia, portanto, é resultante de três mecanismos, ou seja, ativação da gliconeogênese, ativação da glicogenólise e redução da utilização periférica de glicose, principalmente nos músculos. A combinação de deficiência de insulina com aumento de hormônios contrarreguladores provoca a liberação excessiva de ácidos graxos livres do tecido adiposo (lipólise), os quais, no fígado, serão oxidados em corpos cetônicos (ácidos β -hidroxibutírico e acetoacético) em um processo estimulado, principalmente, pelo glucagon e pelo aumento da relação glucagon/insulina, bem como pela diminuição da atividade da malonil coenzima A, uma enzima que modula o transporte dos ácidos graxos livres para dentro da mitocôndria dos hepatócitos para oxidação no sistema microssomal. Assim, todo esse processo culmina em cetonemia e acidose metabólica (C). Finalmente, na CAD, observam-se desidratação e glicosúria de graus variáveis, diurese osmótica e perda de fluidos e eletrólitos.^{1,24-26}

Os inibidores do cotransportador de sódio/glicose 2 (*sodium/glucose cotransporter 2*, SGLT2), uma nova classe de antidiabéticos orais cuja função é diminuir a glicemia plasmática ao inibir a reabsorção tubular renal de glicose, podem relacionar-se com a CAD em pacientes com DM1 e DM2.^{27,28} Uma apresentação não comum de CAD e, inclusive, que pode atrasar o diagnóstico e o início do tratamento foi descrita com o uso desses inibidores, sendo denominada CAD “euglicêmica”, em razão das elevações moderadas de glicose sanguínea no momento do diagnóstico. Em dados de estudos clínicos aleatorizados com o uso de inibidores de SGLT2, demonstrase baixa incidência dessa entidade em pacientes com DM2 (cerca de 0,07%).²⁹⁻³¹ No entanto, devido a prescrições inapropriadas, é mais frequente em pacientes com DM1, acima de 10%, com 5% dos casos requerendo admissão hospitalar. Os potenciais mecanismos de CAD com o uso de inibidores de SGLT2 podem ser explicados pelo aumento de glucagon, pela redução concomitante da dose diária de insulina requerida e, consequentemente, pela diminuição da supressão da lipólise, com aumento da cetogênese e redução da excreção urinária de cetonas.²⁸

Diagnóstico

História e exame físico

O quadro clínico da CAD representa uma evolução lenta e progressiva dos sinais e sintomas de DM descompensado, entre eles: poliúria, polidipsia, perda de peso, náuseas, vômitos, sonolência, torpor e, finalmente, coma (B).

Ao exame físico, em consequência dos diferentes graus de acidose, observam-se hiperpneia e, em situações mais graves, respiração de Kussmaul. Há 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 de normal até choque hipovolêmico (D). 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 algumas situações, são verificadas dilatação, atonia e estase gástrica com maior incidência de vômitos. O atraso no início do tratamento da acidose e da desidratação pode evoluir com choque hipovolêmico e morte.^{1,32}

Achados laboratoriais

A avaliação laboratorial inicial de pacientes com CAD deve incluir determinação de glicose plasmática, fósforo, ureia, creatinina, cetonemia e eletrólitos, inclusive com cálculo do intervalo aniônico (*anion gap*), análise urinária, cetonúria, gasometria, hemograma e eletrocardiograma. Quando necessário, podem-se solicitar radiografia de tórax e culturas de sangue e urina (B).

Procede-se ao cálculo bioquímico do *anion gap* do seguinte modo: $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$, em que: Na = sódio, Cl = cloro e HCO = bicarbonato. No resultado, consideram-se normais os valores de 8 a 10 mEq/L.

A Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA), desde 2009, adota como critério diagnóstico de CAD a glicemia igual ou superior a 250 mg/dL,¹ mas alguns pacientes evoluem com valores inferiores pela diminuição da dose de insulina em condições clínicas que reduzem a ingesta alimentar. Em 1973, Munro *et al.* relataram 211 episódios de CAD, dos quais 16 (7,6%) apresentavam glicemias menores que 200 mg/dL; por isso, na época, essa apresentação foi denominada CAD euglicêmica. Em geral, ela é mais observada em gestantes com diabetes ou em pacientes com diminuição da gliconeogênese durante o abuso de álcool, e, atualmente, em uso de inibidores de SGLT2.³⁰

Mais recentemente, Dhatriya e Umpierrez³⁰ sugeriram a necessidade de revisão do posicionamento da ADA – considerando-se glicemia superior ou igual a 200 mg/dL, em vez de 250 mg/dL –, em concordância com os critérios bioquímicos atuais para o manejo da CAD em crianças e adolescentes propostos pela Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF). Em alguns casos, a glicemia pode ser menor que 200 mg/dL (CAD euglicêmica).³⁰ O pH venoso < 7,3 ou o bicarbonato sérico < 15 mmol/L, além de cetonemia e cetonúria.^{1,30} A CAD pode ser classificada em grave (quando evoluir com pH venoso < 7,0), moderada (pH entre 7,0 e 7,24) ou leve (pH entre 7,25 e 7,30).¹

A maioria dos pacientes com CAD 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 em razão da transferência osmótica de líquidos do espaço intra para o extracelular, dos vômitos e, também, da perda renal associada aos corpos cetônicos (B). No diagnóstico, o potássio sérico pode ser elevado em 37% dos casos secundários à acidose, normal em 58% deles ou baixo em 5%, dependendo das reservas prévias nos espaços intra e extracelulares, e isso 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 de ureia e de creatinina reflete a depleção de volume intravascular. Outros achados menos frequentes são a hipertrigliceridemia e a hiperamilasemia, as quais, quando acompanhadas de dor abdominal, podem sugerir diagnóstico de pancreatite aguda (D).^{1,6-10}

Diagnóstico diferencial

Cetose de jejum, cetoacidose alcoólica, 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 por história clínica e avaliação laboratorial.^{1,33}

Tratamento

As metas do tratamento da CAD são:

- Manutenção das vias respiratórias pervias e, em caso de vômitos, indicação de sonda nasogástrica;
- Correção da desidratação;
- Correção de distúrbios eletrolíticos e acidobásicos;
- 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) 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 evoluir com sódio elevado (≥ 150 mEq/L), deve-se prescrever solução salina hipotônica de NaCl 0,45%, em média 10 a 14 mL/kg/h; caso contrário, pode-se administrar solução isotônica de NaCl 0,9%.²⁶

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; assim, a reposição fisiológica seria com solução cristalóide. Revisão da Cochrane não mostrou melhores resultados do uso de fluido colóide em relação ao uso de solução cristalóide.³⁴

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.²⁶ Na prática, a fim de agilizar a reposição de potássio, um ponto ainda em debate é a possibilidade de substituição de sua dosagem plasmática por dosagem na gasometria venosa.^{35,36} Estudo retrospectivo que comparou a acurácia da mensuração da concentração de potássio em gasometria venosa (KGV), em relação ao potássio plasmático (KP), verificou diferença entre

as médias de 1,13 mmol/L ($p = 0,0005$). Não houve associação significativa entre pH/glicemias e a diferença das médias de KGV e KP. Assim, apesar de a dosagem de potássio na gasometria venosa ser tecnicamente mais rápida e fácil, não deve, na prática, substituir a dosagem plasmática (B).³⁵

Insulinoterapia

Para corrigir a hiperglicemia e a acidose metabólica, inicia-se a terapia com insulina. O ponto de debate quanto à insulinoterapia consiste na indicação de insulina: uso de insulina regular ou de análogos de insulina ultrarrápida, além das vias de administração (se subcutânea [SC], intramuscular [IM] ou infusão intravenosa [IV] contínua). A insulina somente deve ser iniciada se o potássio estiver $> 3,3$ mEq/L, pelo risco de arritmias associado à hipopotassemia.

Nos episódios mais graves de CAD, a via de escolha consiste em infusão IV contínua de insulina regular, sendo a dose, em média, de 0,1 U/kg/h (A). Em casos leves ou moderados, pode-se utilizar insulina regular por via IM, a cada hora, ou análogo ultrarrápido por via SC, a cada hora ou a cada 2 horas (A). Apesar de muitos estudos demonstrarem a mesma eficácia e segurança das vias SC e IM, elas são recomendadas apenas em casos mais leves ou moderados.^{10,32-40}

Vários estudos prospectivos aleatorizados, após a década de 1970, demonstraram que não há vantagem no uso de altas doses de insulina em comparação com baixas doses.^{10,37,41,42} A utilização de baixas doses na terapia insulínica, associada à reposição da volemia e à correção de eletrólitos, com diminuição da glicemia a uma taxa menor que 50 mg/dL/h, tem apresentado excelentes resultados no tratamento de episódios graves de CAD em adultos.⁴¹ 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 ao uso de altas doses, com menor potencial de hipoglicemia e hipopotassemia.⁴¹ A dose de 0,1 U/kg/h vem sendo utilizada amplamente em crianças e adolescentes; recente estudo demonstrou que doses muito baixas (como 0,03 e 0,05 U/kg/h) no tratamento inicial normalizam adequadamente os valores de hidroxibutirato na CAD.⁴²⁻⁴⁴

Em estudos prospectivos e aleatorizados, nos quais se compararam a eficácia e a segurança dos análogos lispro e asparte por via SC, a cada hora ou a cada 2 horas, e da glulisina por via IV, não houve diferenças significativas entre os grupos em relação às doses totais de análogos utilizados e ao tempo de internação e de episódios de hipoglicemias (C).⁴⁵⁻⁴⁷ Meta-análise avaliou o tratamento de CAD leve e moderada com o uso de insulina lispro por via SC, de uma a duas horas, em comparação ao grupo de controle com infusão IV de insulina regular, em um total de 156 pacientes de 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% dos custos em um estudo no grupo com lispro.⁴⁸

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 cere-

bral clínico, sobretudo em jovens. Em estudo com crianças de aproximadamente 11 anos de idade e DM1, a infusão contínua IV de insulina regular na dose-padrão de 0,1 UI/kg/h foi comparada com a dose de 0,05 UI/kg/h. Não houve diferenças significativas na correção da glicemia e do pH sanguíneo entre os dois grupos nas 6 primeiras horas de admissão.^{49,50} De acordo com a ADA, o uso de *bolus* intravenoso de insulina regular no início do tratamento é desnecessário e não recomendado em crianças, em razão do risco aumentado de edema cerebral (A). Em adultos, há necessidade de mais estudos controlados e aleatorizados para que esse procedimento possa ser implementado rotineiramente (D).^{51,52}

Com a evolução do tratamento, quando a concentração de glicose na CAD atingir 200 a 250 mg/dL, deve-se iniciar soro glicosado 5% associado à insulina regular IV contínua ou SC a cada 4 horas, até a resolução da CAD. Na prática, os critérios utilizados para definir o controle laboratorial da CAD incluem glicemias ≤ 200 mg/dL, bicarbonato sérico ≥ 15 mEq/L e pH $\geq 7,3$.¹ Assim que o paciente conseguir alimentar-se e estiver bem controlado, dos pontos de vista clínico e laboratorial, inicia-se insulino-terapia basal com insulina humana de ação intermediária ou com análogos de insulina de longa ação, em associação a múltiplas injeções de insulina regular ou a análogos de insulina ultrarrápidos antes das refeições.

Bicarbonato

A administração de bicarbonato de sódio intravenoso de rotina não demonstrou melhora clínica na resolução da acidose, na duração do plano de tratamento e na mortalidade em pacientes com CAD;^{1,53} ele, em geral, não é recomendado, essencialmente em crianças. A recomendação do uso de bicarbonato de sódio reserva-se a casos graves de pacientes adultos com acidose e pH $< 6,9$. Caso seja indicado, a dose preconizada em adultos é de 50 a 100 mmol diluídos em solução isotônica de 400 mL para reduzir o potencial risco de hipotensão cardíaca e arritmias.²⁸ Atente-se para a chance de hipocalcemia durante a administração do bicarbonato de sódio.⁵⁴

A utilização de bicarbonato de sódio com pH $> 6,9$ não melhora o prognóstico (A). Os riscos do seu uso inapropriado são alcalose metabólica, acidose líquórica paradoxal, edema cerebral e anoxia tecidual.^{10,55}

Fosfato

A hipofosfatemia leve é um achado comum e geralmente assintomático durante a terapia da CAD. Não se indica reposição de sais de fosfato de rotina, em parte devido ao risco de hipocalcemia, não havendo evidências suficientes que de-

monstrem 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 hipóxia, a reposição adequada de fosfato torna-se imperiosa e costuma evoluir com bom prognóstico (A).^{52,56,57}

Complicações

As complicações mais comuns da CAD são hipoglicemia secundária ao uso inapropriado de insulina, hipopotassemia por administração de doses inadequadas de insulina e/ou 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 cardiorrespiratória, portanto deve ser tratado prontamente com infusão intravascular de manitol a 20% (A). A correção gradual da glicemia e da osmolaridade pode prevenir o edema cerebral clínico (B). Doenças agudas rinocerebrais, denominadas mucormicose, também podem ocorrer, principalmente em indivíduos imunossuprimidos. Insuficiência renal aguda, rabdomiólise e fenômenos tromboembólicos são incomuns; quando presentes, são secundários à desidratação grave.^{1,58-64}

Em crianças, as complicações da CAD são raras, sendo o edema cerebral responsável por aproximadamente 0,5 a 1% dos casos nesse grupo. Os fatores de risco para o seu desenvolvimento durante a CAD são: paciente com DM1 recém-diagnosticado, bicarbonato baixo, baixa pressão parcial de CO₂ e valores aumentados de ureia sanguínea. Outras complicações raras em crianças incluem trombose venosa profunda, trombose venosa cerebral, AVC, rabdomiólise, edema pulmonar, pancreatite, sangramento digestivo alto e complicações cognitivas.⁶⁵

Conclusão

O diagnóstico correto e o tratamento rápido e eficaz da CAD são essenciais para diminuir as taxas de morbidade e mortalidade. Muitos desses episódios podem ser prevenidos com o bom controle metabólico do DM por meio de tratamento adequado com insulinas ou análogos de insulina, automonitoramento, além de 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.⁶⁶

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Em caso de CAD grave, o uso de insulina regular IV contínua (bomba de infusão) é o tratamento de escolha.	A
Quando de CAD leve ou moderada, pode-se utilizar insulina regular por via IM, a cada hora, ou análogo ultrarrápido por via SC, a cada hora ou a cada 2 horas.	A

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O uso de bicarbonato de sódio com pH > 6,9 não melhora o prognóstico de CAD.	A
Indica-se o uso de fosfato apenas em hipofosfatemia grave ou em pacientes com anemia, insuficiência cardíaca congestiva ou em condições clínicas associadas à hipóxia.	A
Em presença de CAD, deve-se tratar o edema cerebral prontamente, com infusão intravascular de manitol a 20%.	A
Indica-se o uso de solução salina isotônica de NaCl 0,9% no tratamento da desidratação em presença de CAD.	A
Em crianças, não se recomenda insulina regular IV em <i>bolus</i> no início do tratamento da CAD.	A
É prudente o uso de bicarbonato de sódio em baixas doses com pH < 6,9.	A
Em adultos, o uso de insulina regular IV em <i>bolus</i> no início do tratamento da CAD pode ser benéfico.	D
A correção gradual da glicemia e da osmolaridade pode prevenir o edema cerebral clínico quando da presença de CAD.	B

CAD: cetoacidose diabética; IM: intramuscular; SC: subcutânea; IV: intravenosa; NaCl: cloreto de sódio.

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

- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
- 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, Poulter C, Elwig C, Elkeles RS. Type 2 diabetes presenting as diabetic ketoacidosis in adolescence. *Diabet Med*. 2003;20(5):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;87(5):337-46.
- Negrato CA, Cobas RA, Gomes MB; Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. Temporal changes in the diagnosis of type 1 diabetes by diabetic ketoacidosis in Brazil: a nationwide survey. *Diabet Med*. 2012;29(9):1142-7.
- Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-glycemic control. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1249-55.
- Gomes MB, Cobas RA, Matheus AS, Tannus LR, Negrato CA, Rodacki M et al. Regional differences in clinical care among patients with type 1 diabetes in Brazil: Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):44.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1541-52.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(1):131-53.
- Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif A, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1873-8.
- Kamalakkannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J*. 2003;79(934):454-7.
- Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med*. 2004;164(17):1925-31.
- Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*. 2004;71(2-3):195-212.
- 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):e66-7.
- Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH, Ibe AI. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Pharmacotherapy*. 2008;28(9):1198-202.
- 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.
- Nyenwe E, Loganathan R, Blum S, Ezuteh DO, Erani DM, Wan JY 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.
- Gin H, Renard E, Melki V, Boivin S, Schaepelynck-Bélicar P, Guerci B 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.
- Jendidi N, Riveline JP, Tubiana-Rufi N, Vambergue A, Cartargi B, Melki V et al. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump in clinical practice. *Diabetes Metab*. 2008;34(4):425-38.
- Barone B, Rodacki M, Cenci MC, Zajdenverg L, Milech A, Oliveira JE. Diabetic ketoacidosis in adults: update of an old complication. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(9):1434-47.
- Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub S, Ranke MB; DIARY Group Baden-Wuerttemberg. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children: frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes*. 2003;4(2):77-81.
- Koul PB. Diabetic ketoacidosis: a current appraisal of pathophysiology and management. *Clin Pediatr*. 2009;48(2):135-44.

25. Edwards SL. Pathophysiology of acid base balance: the theory practice relationship. *Intensive Crit Care Nurs.* 2008;24(1):28-38.
26. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2739-48.
27. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2849-52.
28. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am.* 2017;101(3):587-606.
29. Tang H, Li D, Wang T, Zhai S, Song Y. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2016;39(8):e123-4.
30. Dhataria KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):321-3.
31. Ogle G, Middlehurst A, Silink M, Hanas R. Pocketbook for management of diabetes in childhood and adolescence in under-resourced countries [Internet]. [S.l.]: International Diabetes Federation; 2013. [accessed 2017 Sep 22]. Available from: <https://c.ymcdn.com/sites/www.ispad.org/resource/resmgr/Docs/ispad-lfac-pocketbook-final.pdf>.
32. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarolo J, Neely EK et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2004;145(2):164-71.
33. 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.
34. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD000567.
35. Robles FC, Laguna Neto D, Dias FG, Spessão M, Matos PN, Cordeiro JA et al. Diabetic ketoacidosis: difference between potassium determined by blood gas analysis versus plasma measurement. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(4):256-9.
36. 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;16(4):280-3.
37. Alberti KG, Hockaday TD, Turner RC. Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic "coma". *Lancet.* 1973;2(7828):515-22.
38. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 1976;84(6):633-8.
39. Alberti KG. Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med.* 1977;137(10):1367-76.
40. De Beer K, Michael S, Thacker M, Wynne E, Pattni C, Gomm M et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar syndrome: clinical guidelines. *Nurs Crit Care.* 2008;13(1):5-11.
41. Wagner A, Risse A, Brill HL, Wienhausen-Wilke V, Rottmann M, Sondern K et al. Therapy of severe diabetic ketoacidosis: zero mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care.* 1999;22(5):674-7.
42. Kitabchi AE, Young R, Sacks H, Morris L. Diabetic ketoacidosis: reappraisal of therapeutic approach. *Annu Rev Med.* 1979;30:339-57.
43. Burghen GA, Etteldorf JN, Fisher JN, Kitabchi AQ. Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care.* 1980;3(1):15-20.
44. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, Holmes A, Stark L, Oxley CD 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(3):150-6.
45. Barski L, Kezerle L, Zeller L, Zektser M, Jotkowitz A. New approaches to the use of insulin in patients with diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med.* 2013;24(3):213-6.
46. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, Cuervo R, Park L, Freire AX 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(5):291-6.
47. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SC, Schwartsman C, Kuperman H 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.
48. Vicent M, Nobécourt E. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin lispro: a review of the current evidence from clinical studies. *Diabetes Metab.* 2013;39(4):299-305.
49. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, Odeka E, Ariyawansa I, Bone M et al. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard 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(1):12-7.
50. Pires AC, Robles FC, Laguna Neto D, Andrada NC. Crises hiperglicêmicas agudas: diagnóstico e tratamento [Projeto Diretrizes] [Internet]. [S.l.]: Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina; 2011. [acesso em 22 set 2017]. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/crises_hiperglicemicas_agudas_diagnostico_e_tratamento.pdf.
51. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1164-9.
52. 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.
53. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital. Sec 14. In *Standards of medical care in diabetes.* *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S120-7.
54. Duhon B, Attridge RL, Franco-Martinez AC, Maxwell PR, Hughes DW. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother.* 2013;47(7-8):970-5.
55. Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):692-5.
56. Mégarbane B, Gerrier G, Blancher A, Meas T, Guillausseau PJ, Baud FJ. A possible hypophosphatemia-induced, life-threatening encephalopathy in diabetic ketoacidosis: a case report. *Am J Med Sci.* 2007;333(6):384-6.
57. 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.
58. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(3):320-9.

59. Damiani D. Complicações hiperglicêmicas agudas no diabetes melito tipo 1 do jovem. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(2):367-74.
60. Rosenbloom AL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis and other acute devastating complications: recent observations. *Pediatr Diabetes.* 2005;6(1):41-9.
61. Rosenbloom AL. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(1):5-18.
62. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17(6):517-25.
63. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Drugs.* 2008;10(4):209-15.
64. Pires AC, Laguna-Neto D. Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes mellitus: aspectos atuais. *Rev Bras Clin Med.* 2010;8(3):246-53.
65. Bialo SR, Agrawal S, Boney CM, Quintos JB. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes.* 2015;6(1):167-74.
66. Karges B, Kapellen T, Neu A, Hofer SE, Rohrer T, Rosenbauer J et al. Long-acting 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 *mellitus* pós-transplante

Introdução

A quantidade de transplantes de órgãos vem crescendo em todo o mundo, apesar de ainda ser insuficiente para suprir todas as necessidades. O Brasil é o segundo país em número absoluto de transplantes renal e hepático. Embora tenha havido, em 2016, queda de 1,7% no número de transplantes renais, houve aumento nos de fígado, coração, pulmão e pâncreas, totalizando 7.955 transplantes de órgãos sólidos naquele ano.¹

A melhoria das técnicas cirúrgicas e conservativas de órgãos e tecidos, o entendimento cada vez maior dos processos imunológicos e a criação de medicamentos imunossuppressores diminuíram o número e a intensidade de rejeições, elevando a sobrevida do enxerto e dos pacientes transplantados. Mesmo assim, a morbimortalidade por infecções oportunistas e doenças cardiovasculares aumentou, bem como os casos de neoplasias malignas e nefrotoxicidade, estando a morte do receptor relacionada, portanto, a outras causas que não a falha do enxerto. A maioria dos estudos é realizada em transplantes renais, já que estão entre os mais antigos, além de serem os mais frequentes entre os órgãos sólidos.²⁻⁴

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.²⁻⁴

Incidência, prevalência e risco

A incidência de DMPT é variável, dependendo dos critérios utilizados para o seu diagnóstico, da população avaliada, do tipo de transplante e dos medicamentos imunossuppressores utilizados.^{5,6} Hoje, estima-se que a prevalência de DMPT em transplantados renais seja de 5% após 1 ano.⁷ Nos transplantados de fígado, a prevalência é de 18% após 20 meses de acompanhamento.⁸ A presença de DMPT impacta desfavoravelmente tanto no tempo de sobrevida do enxerto como na 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.⁴ Em transplantados renais, a manutenção do funcionamento do enxerto após 12 anos do transplante foi de 70% entre os não diabéticos e de 48% entre os que apresentaram DMPT.⁹

Diagnóstico

Em 2003, o primeiro consenso internacional sobre o tema, o *International Consensus Guidelines for New-Onset Diabetes After Transplantation* (NODAT), definiu critérios diagnósticos nessa população, baseando-se nas recomendações da Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) e na Organização Mundial da Saúde (OMS), incorporando os mesmos utilizados na população não transplantada: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL em mais de uma ocasião, glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL na presença de sintomas ou glicose plasmática ≥ 200 mg/dL após 2 horas de sobrecarga com 75 g de glicose (teste oral de tolerância à glicose [TOTG] com 75 g).⁵ Em 2013, um segundo consenso internacional avaliou a adição de hemoglobina glicada (HbA1c) como critério diagnóstico.¹⁰

Três recomendações foram realizadas pelo grupo:

– Primeiro, o termo “NODAT” foi substituído por “DMPT”, uma vez que muitos casos de diabetes inicialmente identificados após o transplante provavelmente não eram novos (*new*), e, sim, existiam previamente;

– Segundo, o momento do diagnóstico de DMPT foi reconsiderado. O critério antigo não excluía os pacientes no pós-operatório imediato, quando recebem altas doses de glicocorticoides, muito embora a hiperglicemia nem sempre persista após a alta hospitalar. O consenso, portanto, recomendou adiar a avaliação para o diagnóstico de DMPT somente após a alta hospitalar, com o paciente estável, quando usualmente as doses de imunossuppressores são mais baixas (doses crônicas);

– Terceiro, algumas considerações sobre a HbA1c foram realizadas. Por muitas razões, incluindo redução do tempo de sobrevida das hemácias após o transplante, a HbA1c é um parâmetro menos confiável no primeiro ano após o procedimento, não devendo ser usada isoladamente como método de rastreamento para diagnóstico de DMPT, particularmente no primeiro ano de transplante. No entanto, quando o valor for elevado ($\geq 6,5\%$), o diagnóstico de DMPT pode ser feito.¹¹

O Quadro 1 resume os critérios diagnósticos discutidos.

Quadro 1. Diagnóstico de DMPT após alta hospitalar e desmame do esquema de imunossupressão para doses de manutenção.

HbA1c não deve ser usada isoladamente para rastreamento do diagnóstico de DMPT no primeiro ano de transplante.

1. Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL*

2. Glicemia de 2 horas \geq 200 mg/dL durante TOTG (75 g de glicose anidra)*

3. HbA1c \geq 6,5%*

4. Glicemia plasmática randômica \geq 200 mg/dL na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia

HbA1c: hemoglobina glicada; DMPT: diabetes mellitus pós-transplante; TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

* Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os resultados devem ser confirmados pela repetição dos testes.

Fonte: adaptado de Sharif *et al.*; 2014,¹⁰ American Diabetes Association; 2017.¹²

Fatores de risco

Vários são os fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT, incluindo aqueles já conhecidos para DM, com algumas particularidades.

– História familiar de DM: sobretudo do tipo 2, nos parentes de primeiro grau, aumenta o risco de DMPT mesmo em pacientes que foram submetidos a transplante de pâncreas;¹³

– Idade: o DMPT aumenta em receptores acima de 40 anos e, principalmente, acima de 60 anos – risco de 2,6 vezes em relação aos mais jovens, em especial nos transplantes de rim e coração, sendo menos importante nos transplantes de fígado;^{5,14,15}

– Obesidade: é um dos principais fatores de risco para o surgimento de DMPT, sobretudo naqueles indivíduos com índice de massa corporal (IMC) $>$ 30, porém é um risco passível de tratamento;¹⁵

– Intolerância à glicose: no período pré-transplante ou perioperatório, é importante preditor de DMPT;^{16,17}

– Etnia: nos Estados Unidos da América, afro-americanos e hispânicos têm maior risco de desenvolver DMPT em relação aos caucasianos e asiáticos (20 a 21% *versus* 4 a 5%).¹⁸ 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 desenvolver DMPT.¹⁹

Outros fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT estão muito mais associados às próprias características dos transplantes, como: doador cadáver e do sexo masculino; e receptores sem compatibilidade ideal com o doador, principalmente em relação ao antígeno leucocitário humano DR (*human leukocyte antigen*, HLA-DR) e/ou à presença do HLA-B27 do doador.¹⁵

O vírus C da hepatite (*hepatitis C virus*, HCV) está associado a aumento da resistência à insulina: principalmente nos transplantes 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 interferon pode reduzir as chances de desenvolvimento de DMPT.²⁰ Outro vírus que eleva o risco, em até quatro vezes, do aparecimento de DMPT é o citomegalovírus, mesmo em pacientes assintomáticos.²¹

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. Doses menores do que 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente) têm

menos efeitos diabetogênicos. Mesmo quando usados ocasionalmente, em pulsoterapia, também aumentam a prevalência de DMPT. Atualmente, tentam-se esquemas imunossuppressores de manutenção sem glicocorticoides ou com doses baixas;²²

– 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 dos transportadores de glicose (*glucose transporters*, GLUTs). Ciclosporina e tacrolimo são os fármacos do grupo; o segundo é mais diabetogênico que o primeiro, embora tenha melhor perfil de imunossupressão;²³

– Sirolimo: é um macrolídeo que inibe a mTOR (*mammalian target of rapamycin*), uma quinase serina/treonina com função na regulação da resposta celular a nutrientes. Embora alguns estudos mostrem aumento da resistência e diminuição da secreção de insulina com o sirolimo, esses efeitos ainda estão em debate e os dados são conflitantes.¹¹

– Outros: micofenolato de mofetila e azatioprina não estão relacionados com o desenvolvimento de DMPT.

Rastreamento para diabetes mellitus pós-transplante

O quadro clínico do DMPT não difere do DM tradicional. Todo paciente candidato a transplante de órgão sólido deve avaliar seu metabolismo glicêmico. No pós-transplante, é preciso realizar glicemia de jejum e/ou TOTG (75 g) semanalmente no primeiro mês, no terceiro, sexto e 12º meses pós-transplante e, depois, anualmente ou em caso de suspeita de DMPT.²⁴

Tratamento

Paciente hospitalizado

Alvos glicêmicos específicos para o pós-transplante imediato não foram estabelecidos, mas parece razoável seguir as diretrizes atuais para controle glicêmico no paciente internado (entre 140 e 180 mg/dL na unidade de terapia intensiva [UTI]; pré-prandial $<$ 140 mg/dL e ao acaso $<$ 180 mg/dL fora da UTI). Pode ser necessário o uso de insulina intravenosa no pós-operatório imediato por meio de infusão contínua. Após estabilização da dieta, essa administração de insulina pode ser substituída por múltiplas injeções de insulina subcutânea. É importante atentar para as variações da função renal, com monitorização glicêmica frequente devido ao impacto dessas variações no metabolismo da insulina. O uso de antidiabéticos orais nessa fase segue as mesmas restrições estipuladas para pacientes internados em geral.¹¹

Tratamento ambulatorial

Da mesma maneira que para o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), devem ser realizadas medidas educativas, nutricional-

nais, de controle e perda de peso, de atividade física, de aconselhamento e de tratamento antitabagismo.

Embora nem todos os antidiabéticos orais tenham sido estudados para o tratamento do DMPT e os estudos disponíveis sobre eficácia e segurança sejam geralmente pequenos, a metformina é sugerida como terapia de primeira linha para DMPT renal.²⁵ Deve ser usada, entretanto, com cautela nesses pacientes em virtude da função renal reduzida, das infecções e do possível uso de contrastes iodados.²⁶ Ainda não há dados publicados quanto ao uso de metformina em transplantes de outros órgãos sólidos.¹¹

Sulfonilureias são utilizadas comumente para DMPT, mas também com dados limitados de segurança e eficácia.¹¹ Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), por sua vez, têm sido cada vez mais usados para o tratamento de DMPT, sem muitas preocupações quanto à segurança nessa população.¹¹

Quanto ao uso de agonistas do receptor de peptídeo semelhante a glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1), existem ainda menos dados e maiores precauções acerca de sua prescri-

ção, devido à sua ação no retardo do esvaziamento gástrico e ao potencial para causar náuseas, o que pode influenciar na absorção e na concentração de pico das drogas imunossupressoras.

Já os inibidores do cotransportador de sódio/glicose (*sodium/glucose cotransporter 2*, SGLT2), se usados, devem ser prescritos com bastante cautela em receptores de transplante, devido aos seus efeitos de depleção volumétrica e ao risco aumentado de infecções genitourinárias, que podem ter impacto negativo no paciente imunossuprimido e com função renal comprometida.¹¹

Como no DM2, quando não há compensação glicêmica com fármacos orais, deve-se instituir tratamento com insulina. Com relação à imunossupressão, que pode contribuir para o DMPT, sobretudo quando for de difícil controle, recomenda-se o seguinte:²⁷

- Retirar o glicocorticoide ou usar a menor dose possível;
- Caso o paciente esteja em uso de tacrolimo, tentar substituí-lo por ciclosporina, principalmente em transplantes hepáticos;
- Não trocar tacrolimo ou ciclosporina por sirolimo.

Referências bibliográficas

1. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado. Registro Brasileiro de Transplantes. 2016;22(4):3-81.
2. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(9):1735-43.
3. Cosio FG, Pesavento TE, Kin S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* 2002;62(4):1440-6.
4. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S et al. Incidence and cost of new onset diabetes melito among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2003;3(5):590-8.
5. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation.* 2003;75(10 Suppl):SS3-24.
6. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant.* 2005;19(3):291-8.
7. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant.* 2015;15(Suppl 2):1-34.
8. Parolin MB, Zaina FE, Araújo MV, Kupka E, Coelho JC. Prevalence of new-onset diabetes mellitus in Brazilian liver transplant recipients: association with HCV infection. *Transplant Proc.* 2004;36(9):2776-7.
9. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation.* 1998;65(3):380-4.
10. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant.* 2014;14(9):1992-2000.
11. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev.* 2016;37(1):37-61.
12. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S11-24.
13. Rangel EB, Melaragno CS, Neves MD, Dib SA, Gonzalez AM, Linhares MM et al. Family history of diabetes as a new determinant of insulin sensitivity and secretion in patients who have undergone a simultaneous pancreas-kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2010;8(1):29-37.
14. Driscoll CJ. Risk factors for posttransplant diabetes mellitus: a review of the literature. *Prog Transplant.* 2007;17(4):295-301.
15. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003;3(2):178-85.
16. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F 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(7):757-64.
17. Carey EJ, Aqel BA, Byrne TJ, Douglas DD, Rakela J, Vargas HE et al. Pretransplant fasting glucose predicts new-onset diabetes after liver transplantation. *J Transplant.* 2012;2012:614781.
18. Sumrani N, Delaney V, Ding Z, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA et al. Posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1991;23(1 Pt 2):1249-50.
19. de Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC, Golconda MS, Barry JM, Norman DJ. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int.* 2005;67(2):714-20.
20. Torres AM, Harrison AS. Hepatitis C virus and insulin resistance/diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2008;4(8):568-70.

21. Hjelmsaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M 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(9):1550-6.
22. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C, Lang P. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation*. 1996;61(10):1475-8.
23. Heit JJ. Calcineurin/NFAT signaling in the beta-cell: from diabetes to new therapeutics. *Bioessays*. 2007;29(10):1011-21.
24. Shah A, Kendall G, Demme RA, Taylor J, Bozorgzadeh A, Orloff M et al. Home glucometer monitoring markedly improves diagnosis of post renal transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005;80(6):775-81.
25. Sharif A. Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation? *Am J Transplant*. 2011;11(7):1376-81.
26. Larsen JL. Potential risks of metformin in transplant patients. *Am J Transplant*. 2012;12(3):795; author reply 796.
27. 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(Suppl 3):S1-155.



PARTE 11

Tratamento cirúrgico
do diabetes *mellitus*

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”.¹⁻⁴ O procedimento realizado era a exclusão ileal para tratamento da hipercolesterolemia familiar; essa cirurgia foi posteriormente abandonada por causar efeitos colaterais indesejáveis (B).⁵ 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)^{6,7} 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).⁸⁻¹⁰

Atualmente, a obesidade mórbida é definida pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) americano como um índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m², ou ≥ 35 kg/m² na presença de doenças associadas à obesidade (B).¹¹ Nos EUA, entre 1980 e 2004, a prevalência de obesidade dobrou (IMC ≥ 30), passando a incluir mais de 30% da população, embora tenha permanecido estável na última pesquisa populacional nos EUA (B).^{12,13} 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.¹⁴

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).¹⁵⁻¹⁷ 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.¹⁶ 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/m² ou > 35 kg/m², nos casos de comorbidades graves associadas à possível reversão com o emagrecimento induzido pela cirurgia.^{11,18} 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).¹⁹

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.²⁰

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.¹⁶ 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).^{21,22}

A cirurgia bariátrica, conforme demonstrado pelo SOS, é capaz de reduzir em 80% a incidência de DM2 (A).²³ 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).^{24,25} Em pacientes obesos, com DM2, estudos observacionais têm mostrado remissão do diabetes (B).¹⁶ Em quase 90% dos pacientes ocorre remissão a curto prazo (A);²⁶ 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).²⁷ 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.²⁸ No SLIMM-T2D,²⁹ 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.³⁰

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,³¹ 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* gastrintestinal; de 71,6% para a gastroplastia; e de 47,9% para a banda gástrica (B).¹⁹

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 alcólicas

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.³² 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).³³

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,³⁴ isso não corresponde à prática encontrada em todos os centros.²⁸ 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 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).¹⁶

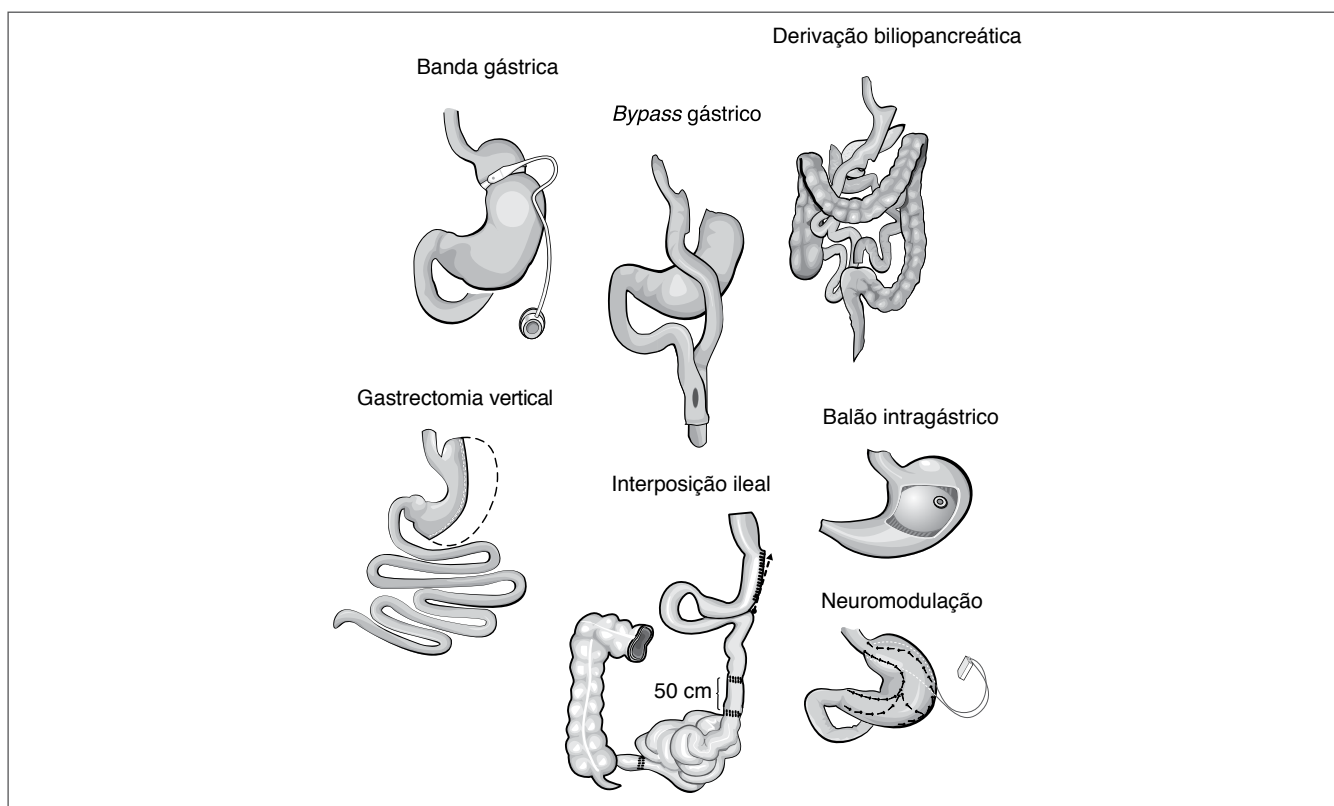


Figura 1. Cirurgias antiobesidade.

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.³² 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).^{3,35} 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.^{32,36}

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).³⁷ 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).^{38,39} 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).⁴

Essa recuperação deve-se ao aumento do hormônio gastrointestinal com ação incretínica, peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), secundário à derivação jejunoileal. Ao contrário do GLP-1, demonstrou-se queda do nível do polipeptídeo insulínico 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).^{40,41} 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.⁴²

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).⁴² 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.⁴³ 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).⁴⁴ 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).^{44,45}

Seleção de pacientes

O primeiro consenso de indicação da cirurgia bariátrica foi desenvolvido em 1986. Acrescentou-se o critério de IMC > 40 kg/m² 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/m², 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).¹⁸ Uma discussão em aberto refere-se a pacientes diabéticos do tipo 2 com IMC > 32 kg/m², embora não haja evidência suficiente para recomendar a favor ou contra a realização de cirurgia bariátrica.⁴⁶

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/m² 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 (AACE), o tratamento cirúrgico do DM2 pode ser considerado para:⁴⁷

- Pacientes com IMC ≥ 40 kg/m² sem outros problemas médicos coexistentes e aqueles em cujo caso a cirurgia metabólica não esteja associada a risco excessivo;

- Pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² que apresentam uma ou mais comorbidades relacionadas com a obesidade grave, tais como DM2, hipertensão, hiperlipidemia etc.;

- Pacientes que apresentam IMC de 30 kg/m² a 34,9 kg/m², com diabetes ou síndrome metabólica (evidência ainda limitada).

É preciso salientar que a cirurgia metabólica é contraindicada nas seguintes circunstâncias:⁴⁸

- 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 dispõem 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/m²), 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 acrescentadas 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

- Buchwald H. Lowering of cholesterol absorption and blood levels by ileal exclusion. *Experimental Basis and Preliminary Clinical Report*. *Circulation*. 1964; 29: 713-20.
- Buchwald H. Metabolic surgery: a brief history and perspective. *Surg Obes Relat Dis*. 2010; 6: 221-2.
- Muscelli E et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med*. 2005; 118: 51-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75: 70-8.
- 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.
- Guardado-Mendoza R et al. Pancreatic islet amyloidosis, beta-cell apoptosis, and alpha-cell proliferation are determinants of islet remodeling in type-2 diabetic baboons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 13992-7.
- NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 956-61.
- Ogden CL et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006; 295: 1549-55.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sjostrom L et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2683-93.
- 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.
- 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.
- Buchwald H et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292: 1724-37.
- 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.
- 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.
- Lima MM et al. Acute effect of roux-en-y gastric bypass on wholebody insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 3871-5.
- Carlsson LM et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2012; 367: 695-704.
- Norris SL et al. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; CD004096.
- Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD002968.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 randomized 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 insulin 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 Non-surgical Support of the Bariatric Surgery Patient – 2013. *Endocrine Practice.* 2013;19(2). Disponível em: <https://www.aace.com/files/publishahead-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

Introdução

O tratamento de pacientes com diabetes *mellitus* (DM) é complexo, custoso e desafiador. Uma terapia que consegue normalizar os níveis glicêmicos e a hemoglobina glicada, além de reduzir ou mesmo reverter algumas das complicações crônicas do DM, é o transplante de pâncreas.¹⁻³

O primeiro transplante de pâncreas foi realizado em 1966, nos Estados Unidos da América, e, desde então, mais de 43 mil procedimentos já ocorreram. A evolução da técnica cirúrgica, da imunossupressão e dos cuidados no preparo e na seleção de pacientes resultou em crescente taxa de sucesso, tanto em sobrevida dos pacientes ou do enxerto quanto em qualidade de vida.¹⁻⁴

O número de transplantes de pâncreas encontra-se estável; em alguns países, inclusive, apresentou redução. As possíveis causas são as melhores opções de tratamento, como novas insulinas e bombas, mas, contrariamente, a piora da qualidade dos cuidados intensivos aos potenciais doadores com morte encefálica e, ainda, o aumento significativo da obesidade e da idade da população.³

Indicações para o transplante de pâncreas

Transplante simultâneo de pâncreas e rim

O transplante simultâneo de pâncreas e rim (TSPR) é a forma mais comum, sendo indicado para pacientes com DM insulino-dependentes, com ritmo de filtração glomerular estimada (RFG_e) inferior a 20 mL/min/1,73 m². Tipicamente, os dois órgãos são de um mesmo doador, embora, raramente, possam ser de doadores diferentes. Assim, são candidatos ao procedimento pacientes com DM, com índice de massa corporal (IMC) inferior a 32 kg/m², com deficiência insulínica importante e sem sinais de resistência, ou seja, em uso estrito de insulina exógena.³⁻⁶

Transplante de pâncreas após rim

A segunda modalidade mais comum é o transplante de pâncreas após rim (TPAR). O paciente deve receber o transplante de rim o mais brevemente e de doador vivo, sempre que possível, para depois passar por transplante de pâncreas

de doador falecido. Um dos motivos da agilização do transplante de rim é a alta mortalidade em diálise, em torno de 33% em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) nos primeiros 5 anos da terapia renal substitutiva.³⁻⁶

Transplante isolado de pâncreas

A principal indicação do transplante isolado de pâncreas (TIP) é a ocorrência de hipoglicemia grave ou de internações por hiperglicemia ou cetoacidose, apesar do uso de terapia insulínica intensiva, seja com múltiplas doses de insulina, seja por uso de bomba de infusão subcutânea de insulina. Nesses pacientes, hipoglicemia assintomática é muito comum. O TIP pode restaurar a homeostase da glicose, mas tem como potencial desvantagem a maior taxa de perda por rejeição aguda celular ou por falhas técnicas, em comparação com pacientes submetidos ao TSPR. Outro problema é a possível toxicidade no rim nativo pelos imunossupressores. A função renal deve ser, portanto, normal, ou seja, acima de 70 mL/min/m².³⁻⁶

Sobrevida do paciente e dos enxertos

A Tabela 1 compara dados brasileiros – da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) – e americanos – do Registro Científico para Receptores de Transplantes (*Scientific Registry of Transplant Recipients*, SRTR) – a respeito da sobrevida de pacientes e enxertos. Esses dados referem-se apenas ao TSPR, já que o número de procedimentos de TIP e TPAR é bem menor. Como se pode observar, a mortalidade dos pacientes ocorre, em especial, no primeiro ano, sugerindo que se trata de casos mais complexos e que poderiam ser mais bem avaliados, principalmente quanto a doenças cardiovasculares.^{3,7} Após o primeiro ano, as taxas de sobrevida do paciente e dos enxertos renal e pancreático são parecidas.^{3,7}

Evolução das complicações crônicas

A maioria dos trabalhos aponta para a estabilização ou para a melhora das complicações crônicas, notadamente a microangiopatia.^{3,6} Com relação à retinopatia, a estabilização ocorre cerca de 2 anos após o transplante, com queda evidente da necessidade de fotocoagulação a *laser* e aumento da ocorrência

de catarata, provavelmente devido ao uso de corticoide. A neuropatia, principalmente a periférica dolorosa, também apresenta melhora após o transplante de pâncreas. Já com relação à neuropatia autonômica, os dados não são tão contundentes; e, se ela ocorrer, a melhora será mais tardiamente. Outra complicação a que se deve atentar é a doença de Charcot após o transplante duplo. Em nossa casuística, após 1 ano de TSPRs funcionais, 5,1% dos pacientes foram diagnosticados com essa

condição. Isso demonstra que, para pacientes com longo tempo de doença, muitas complicações são irreversíveis ou, inclusive, progridem, mesmo com a normalização dos níveis glicêmicos.⁸

Trabalhos de seguimento a longo prazo demonstraram redução da ocorrência de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, e de amputações em pacientes submetidos a TSPR, em comparação com os que receberam apenas transplante renal.^{3,9}

Tabela 1. Dados brasileiros e americanos a respeito da sobrevida de pacientes e enxertos.

TSPR		
Sobrevida do paciente		
Após	SRTR	ABTO
1 ano	95%	83%
5 anos	93%	80%
Sobrevida do pâncreas		
Após	SRTR	ABTO
1 ano	86%	78%
5 anos	73%	73%
Sobrevida do rim		
Após	SRTR	ABTO
1 ano	95%	81%
5 anos	81%	74%

TSPR: transplante simultâneo de pâncreas e rim; ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; SRTR: Registro Científico para Receptores de Transplantes (*Scientific Registry of Transplant Recipients*).

Fonte: SRTR : Scientific Registry of Transplant Recipients; ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A imunossupressão deve incluir terapia de indução, inibidores de calcineurina, micofenolato de mofetila ou derivados e esteroides.	A
A drenagem exócrina entérica é superior à vesical.	B
O TSPR tem significativa relação custo-efetividade.	C
O TIP é uma terapia com potencial de controlar complicações crônicas do diabetes. Trabalhos clínicos randomizados são necessários para comprovar o potencial de melhora.	C
O TSPR apresenta os melhores resultados quanto à sobrevida do paciente e dos enxertos renal e pancreático.	A
O transplante de rim com doador vivo deverá ser realizado sempre que possível, com o objetivo de reduzir o tempo em diálise. O transplante de pâncreas poderá ser realizado em seguida, se necessário.	B

TSPR: transplante simultâneo de pâncreas e rim; TIP: transplante isolado de pâncreas.

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 DE. Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(1):112-6.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations: pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:S120.
- Dean PG, Kukla A, Stegall MD, Kudva YC. Pancreas transplantation. *BMJ*. 2017;357:j1321.
- Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE; 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. *Endocr Rev*. 2004;25(6):919-46.

6. Sá JR, Gonzalez AM, Melaragno CS, Saitovich D, Franco DR, Rangel EB et al. Pancreas and islet transplantation in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(2):355-66.
7. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Home page [Internet]. [accessed 2017 Sep 20]. Available from: www.abto.org.br.
8. Rangel EB, Sá JR, Gomes AS, Carvalho AB, Melaragno CS, Gonzalez AM et al. Chacot neuroarthropathy after simultaneous pancreas-kidney transplant. *Transplantation.* 2012;94(6):642-5.
9. Lindahl JP, Hartmann A, Horneland R, Holdaas H, Reisaeter AV, Midtvedt K et al. Improved patient survival with simultaneous pancreas and kidney transplantation in recipients with diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia.* 2013;56(6):1364-71.

Transplante de células-tronco no tratamento do diabetes *mellitus*

Introdução

As células-tronco apresentam duas características básicas e principais: autorrenovação e sua diferenciação em outras linhagens mais maduras,¹ o que levou a muitas perspectivas e, também, a muita especulação em torno da terapia celular.

Exceto por algumas doenças hematológicas, em que o transplante de células-tronco hematopoéticas já é parte consagrada do tratamento, o uso de células-tronco ainda se restringe ao ambiente de pesquisa. Estudos que avaliem sua real eficácia e segurança estão em andamento em diversos centros de pesquisa no mundo, inclusive no Brasil. Este capítulo enfatiza pesquisas em humanos.

No diabetes *mellitus* tipo 1

Transplante de células-tronco hematopoéticas: preservação da função das células β

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é caracterizado por redução absoluta da secreção de insulina pelas células β pan-

creáticas. Desde 1922, com o desenvolvimento da insulina, o tratamento clássico do DM1 visou à reposição desse hormônio com formulações de origem animal, insulinas humanas recombinantes de curta e longa duração, insulina inalável, bomba de infusão contínua de insulina etc. Todas essas formas de tratamento têm como objetivo o controle metabólico da doença e a reposição hormonal.

Sabe-se, porém, que, embora ainda não se entenda completamente a etiologia do DM1, a autoimunidade é o processo básico de destruição das células β , especialmente mediada por linfócitos T efetores em combinação com a ação de anticorpos, macrófagos/monócitos, células exterminadoras naturais (*natural killers*) e linfócitos B, havendo ação reduzida de células imunológicas reguladoras. Há, portanto, uma “orquestra” responsável pelo complexo processo autoimune.²

Ao diagnóstico de DM1, o processo fisiopatológico de autoimunidade encontra-se avançado, estimando-se que boa parte da massa/função das células β tenha sofrido deterioração (Figura 1).³ A massa/função residual das células β é maior em adultos que desenvolvem DM1 em comparação a crianças com essa doença, nas quais o curso de autodestruição é mais rápido.

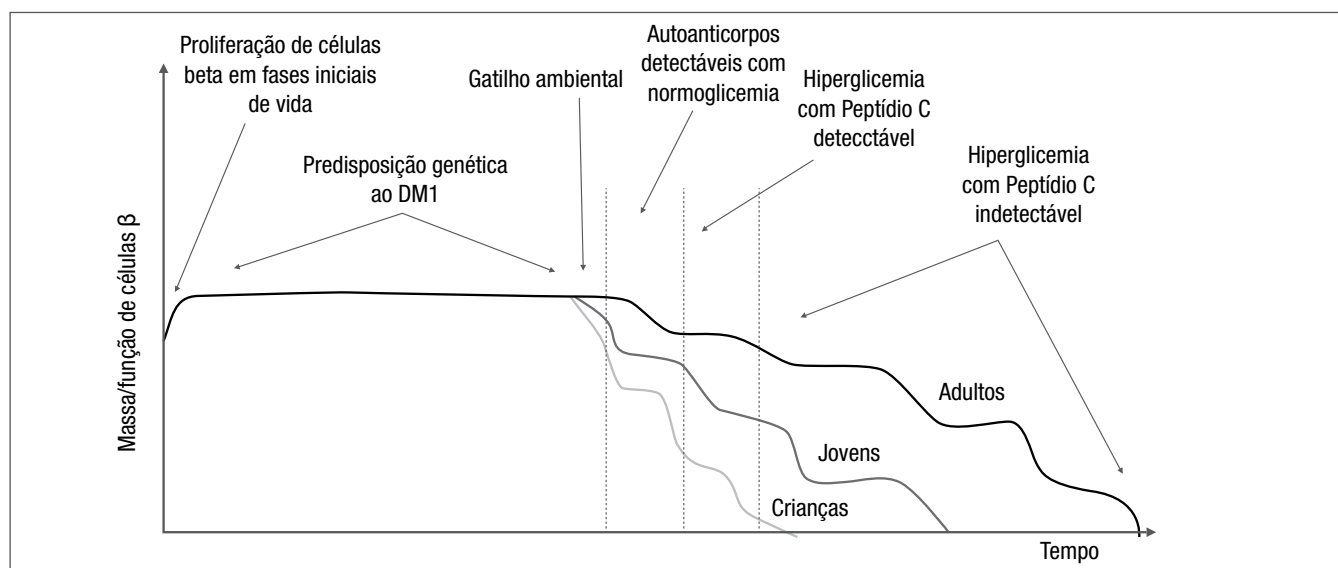


Figura 1. Evolução temporal da massa/função secretora de insulina em indivíduos com DM1 e fatores associados.

DM1: diabetes *mellitus* tipo 1.

Fonte: adaptada de Couri *et al.*; 2006.³

É justamente no estágio posterior ao desenvolvimento de hiperglicemia que os estudos com células-tronco vêm sendo baseados. A primeira pesquisa com células-tronco em humanos com diabetes foi desenvolvida no Brasil, pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Essa linha de pesquisa iniciou-se em 2003 e segue até o momento.

O destaque das pesquisas com células-tronco hematopoéticas no DM1 é o “reset imunológico”, que consiste em duas fases:

– Primeira fase, mobilização: realiza-se aférese das células-tronco hematopoéticas autólogas por veia periférica após a administração de fator de crescimento de granulócitos. Essas células são congeladas sem manipulação e armazenadas;

– Segunda fase, condicionamento: faz-se quimioterapia endovenosa com ciclofosfamida na dose de 50 mg/dia nos 4 dias que antecedem o transplante de células-tronco. Usa-se também globulina antitimocitária de coelho na dose de 4,5 mg/kg divididos nos 5 dias que antecedem o transplante de células-tronco. Com isso, nessa fase de condicionamento, “desligam-se” quase totalmente as células imunológicas de memória.

Para “reiniciar” o sistema imunológico, faz-se, então, o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, a fim de regenerar o sistema imunológico, preservando a massa/função das células β pancreáticas residuais. Até o momento, não há evidências de que as células-tronco hematopoéticas tenham capacidade regenerativa pancreática.^{4,7} Por isso, pesquisas com medicamentos imunomoduladores, como a conduzida pelo HCFMRP-USP, devem ser feitas com pacientes recém-diagnosticados.

Ao todo, 25 pacientes foram incluídos no estudo brasileiro. O tempo médio de doença antes do transplante foi de 37 dias; o tempo médio de internação hospitalar foi de 18 dias. Em um seguimento médio de 9 anos, 21 pacientes apresentaram algum período livre de insulina. Na Figura 2, observa-se o percentual de pacientes livres de insulina conforme o tempo de seguimento. A secreção endógena de insulina, avaliada pela dosagem da área sob a curva do peptídeo C no teste de alimentação mista, mostrou incremento estatisticamente significativo até 5 anos pós-transplante e retornou aos níveis pré-transplante somente após 6 anos de seguimento (Figura 3).^{7,8}

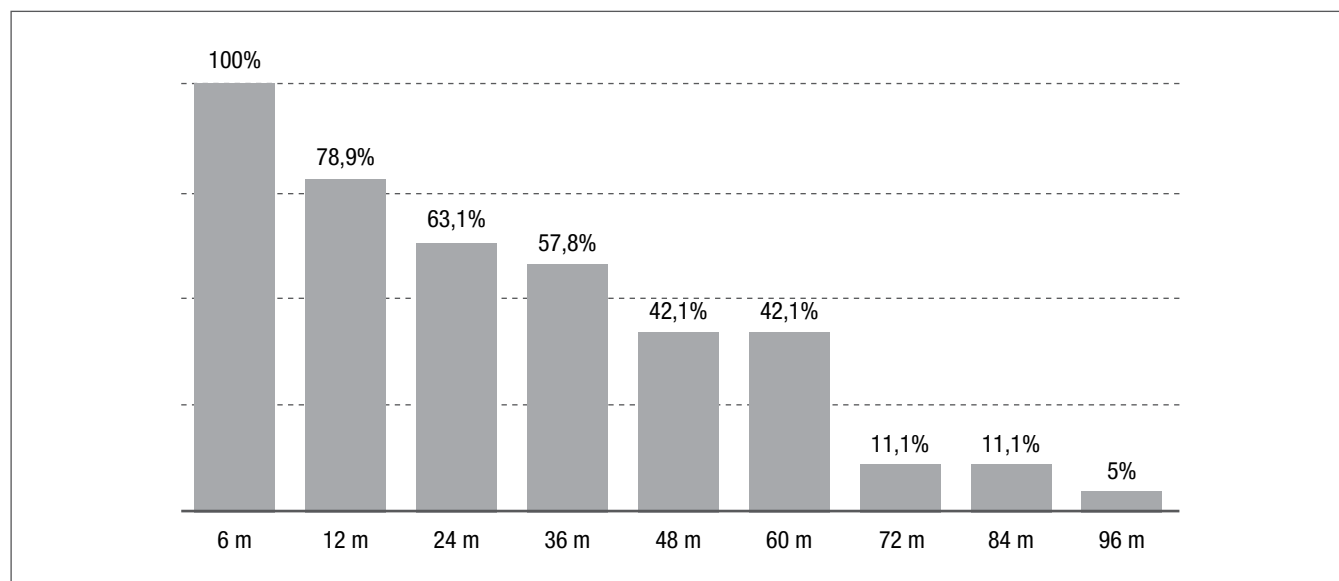


Figura 2. Percentual de pacientes livres de insulina ao longo do tempo, após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

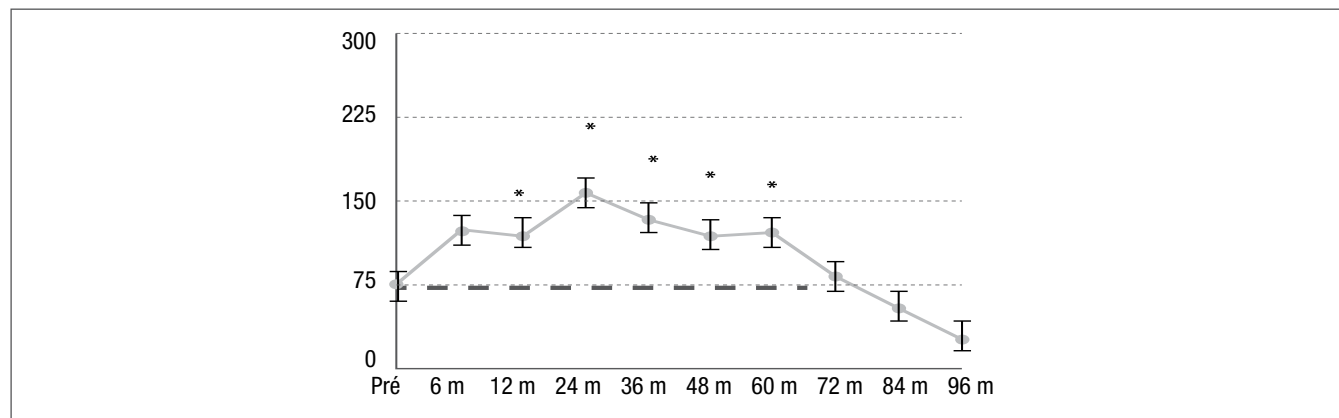


Figura 3. Evolução temporal da área sob a curva do nível sérico de peptídeo-C durante o teste de alimentação mista. * $p < 0,05$ comparado com pré-tratamento.

Os pacientes que voltaram a usar insulina na maioria das vezes usaram uma única aplicação diária de insulina de longa duração. Juntamente com insulina, todos usaram sitagliptina como terapia coadjuvante. Quanto aos efeitos adversos, todos os pacientes apresentaram alopecia, náuseas e vômitos; não houve mortes. Entre as complicações maiores, dois pacientes apresentaram pneumonia hospitalar, devidamente tratada com antibióticos. Coincidentemente, esses dois pacientes tiveram alta hospitalar livres de insulina.^{7,8}

O protocolo da pesquisa foi replicado em outros centros de pesquisa mundiais, obtendo-se resultados semelhantes em termos de eficácia e segurança.^{9,10} O excelente resultado clínico está intimamente relacionado ao grau de imunossupressão. Diferentemente de outros importantes tratamentos imunomoduladores, que têm como alvo somente alguns pontos do complexo fenômeno da autoimunidade, o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas promove um “reset imunológico” capaz de modificar amplamente diversos aspectos da fisiopatologia da autoimunidade do DM1.¹¹

Transplante de células estromais mesenquimais: o papel imunomodulador e anti-inflamatório

As células estromais mesenquimais (*mesenchymal stem cells*, MSCs), por suas características biológicas, têm papel significativo em pesquisas com terapia celular envolvendo indivíduos com DM1 e outras doenças autoimunes.

As MSCs são multipotentes e estão localizadas em diversos compartimentos teciduais, como placenta, cordão umbilical, tecido adiposo, medula óssea¹² etc. Elas classicamente têm a capacidade de diferenciar-se *in vitro* em adipócitos, osteócitos, condrócitos e células do tecido conectivo.¹² Até o momento, há muita controvérsia quanto à capacidade de diferenciação das MSCs em células β pancreáticas, mas seu potencial imunomodulador tem sido foco de inúmeras pesquisas sobre doenças autoimunes, dentre elas o DM1.¹² Ainda, essas células expressam pouco as moléculas do antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*, HLA) classe II, possibilitando o transplante alogênico dessas células sem o clássico processo de rejeição.¹³

Dentre as ações imunomoduladoras das MSCs, destacam-se:

- Supressão da proliferação de linfócitos T em resposta a aloantígenos;
- Aumento da proliferação de linfócitos T regulatórios;
- Redução da produção de citocinas pró-inflamatórias.

Em 2013, Hu *et al.*¹⁴ avaliaram o efeito da infusão endovenosa (duas infusões em intervalo de 1 mês) de MSCs provenientes da geleia de Wharton em pacientes com DM1 recém-diagnosticado. Nesse estudo prospectivo, randomizado e controlado por placebo, 29 pacientes foram seguidos por 2 anos. O grupo que recebeu MSCs apresentou incremento do peptídeo C ao longo do tempo,

associado a uma diminuição das doses diárias de insulina (ne-nhum paciente ficou livre de insulina). Não houve efeitos colaterais.

Já em 2015, Carlsson *et al.*¹⁵ realizaram estudo prospectivo, randomizado e controlado por placebo com 18 pacientes recém-diagnosticados e que receberam transplante de MSCs. Um grupo recebeu tratamento convencional; o outro, cerca de 3 milhões de MSCs autólogas (de medula óssea) por quilo infundidas uma única vez em veia periférica. Não houve efeitos adversos relevantes. Ao término de 1 ano, embora o grupo que recebeu MSCs tenha apresentado maiores níveis de peptídeo C em relação ao grupo de controle, não houve diferença quanto à dose diária de insulina nem quanto à hemoglobina glicada. Nenhum paciente ficou livre de insulina.

Cai *et al.*,¹⁶ em 2016, avaliaram o efeito do uso de MSCs de cordão umbilical associadas a células-tronco hematopoéticas autólogas infundidas por cateterismo superseletivo de artéria pancreática dorsal. Ao todo, 42 pacientes com idade média de 20 anos e DM1 há cerca de 8 anos foram seguidos por 1 ano. Nesse estudo randomizado e controlado, os pacientes que receberam transplante de células-tronco apresentaram controle glicêmico semelhante ao longo do tempo. Eles tiveram, porém, aumento de 50% dos níveis de peptídeo C associado a redução de 30% da dose diária de insulina em relação ao início do tratamento. Nenhum paciente ficou livre de insulina. Como efeito adverso, apenas um paciente teve sangramento no local do cateterismo.

No diabetes mellitus tipo 2

Ao contrário do DM1, que apresenta fisiopatologia bem estabelecida de autoimunidade contra células β e insulinopenia absoluta, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) caracteriza-se por uma miríade de fenômenos fisiopatológicos, como resistência insulínica, deficiência relativa de secreção de insulina, efeito incretínico reduzido, hiperglicagemia, aumento dos níveis séricos de ácidos graxos livres etc.

Nesse cenário, o uso de terapia com células-tronco tem horizonte mais restrito, tendo em vista a evolução das opções vigentes de tratamentos medicamentosos. A maioria dos estudos conduzidos em indivíduos com DM2 incluiu pacientes em fase avançada da doença, já em uso de insulina.

Em 2011, Jiang *et al.*¹⁷ realizaram estudo piloto com terapia celular em indivíduos com DM2. Eles infundiram, por veia periférica, MSCs de placenta, em um total de três infusões com intervalo mensal. Foram incluídos 10 pacientes já em uso de insulina. Após seguimento de 6 meses, a necessidade diária de insulina foi reduzida em cerca de 50%, com importante diminuição da hemoglobina glicada, em paralelo ao aumento dos níveis de peptídeo C. O intuito do implante periférico de MSCs seria a tentativa de migração até o pâncreas, com sua posterior diferenciação em células β pancreáticas por mecanismo, além da diminuição da resistência insulínica por seus efeitos anti-inflamatórios.

Outros estudos foram feitos em pacientes com DM2 de longa duração em insulino-terapia, avaliando o efeito do implante, via cateterismo de artéria pancreática, de células-tronco da medula óssea não manipuladas, o que incluía células-tronco hematopoéticas, endoteliais e mesenquimais.¹⁷⁻¹⁹ O objetivo consistia em tentar promover a sua diferenciação em células β em pacientes insulino-pênicos. Nesses estudos, os pacientes que receberam implante de células-tronco tiveram menos necessidade diária de insulina, maiores níveis de peptídeo C e melhores valores de hemoglobina glicada.

Tendo em vista esses resultados promissores em pacientes com DM2 de longa duração, Skyler *et al.*,²⁰ em 2015, avaliaram o efeito de uma única infusão endovenosa (por veia periférica) de MSCs alogênicas de medula óssea em pacientes com DM2 em fase inicial de tratamento que usavam apenas metformina. Foram incluídos 61 pacientes nesse es-

tudo prospectivo, randomizado e controlado por placebo. Ao final de um curto seguimento de 12 semanas, não se observaram diferenças quanto ao controle glicêmico entre os dois grupos, mas o grupo que recebeu MSCs não apresentou efeitos adversos da aplicação.

Conclusão

O uso de células-tronco no tratamento de DM1 e DM2 mostra-se bastante promissor. Diversos grupos de pesquisa mundiais têm obtido resultados positivos; muitos aspectos, porém, ainda precisam ser estudados. Tanto a eficácia como a segurança a longo prazo devem validar o futuro do transplante de células-tronco como opção terapêutica. Não se sabe, até o momento, quando essas pesquisas serão revertidas em tratamento habitual na prática médica.

Referências bibliográficas

- Lee S, Krause DS. Adult stem cell plasticity. In: Burt RK, Marmont A, editors. Stem cell therapy for autoimmune disease. Austin: Landes Biosciences; 2004. p. 59-76.
- Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ et al. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17016.
- Couri CE, Foss MC, Voltarelli JC. Secondary prevention of type 1 diabetes mellitus: stopping immune destruction and promoting beta-cell regeneration. Braz J Med Biol Res. 2006;39(10):1271-80.
- Couri CE, Voltarelli JC. Potential role of stem cell therapy in type 1 diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52(2):407-15.
- Voltarelli JC, Couri CE. Stem cell transplantation for type 1 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2009;1(1):4.
- Couri CE, Voltarelli JC. Stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus: a review of recent clinical trials. Diabetol Metab Syndr. 2009;1(1):19.
- Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, Moraes DA, Pieroni F, Barros GM et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2009;301(15):1573-9.
- Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2007;297(14):1568-76.
- Snarski E, Milczarczyk A, Torosian T, Paluszewska M, Urbanowska E, Król M et al. Independence of exogenous insulin following immunoablation and stem cell reconstitution in newly diagnosed diabetes type I. Bone Marrow Transplant. 2011;46(4):562-6.
- Li L, Shen S, Ouyang J, Hu Y, Hu L, Cui W et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modulates immunocompetent cells and improves β -cell function in Chinese patients with new onset of type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1729-36.
- Malmegrim KC, de Azevedo JT, Arruda LC, Abreu JR, Couri CE, de Oliveira GL et al. Immunological balance is associated with clinical outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes. Front Immunol. 2017;8:167.
- Domínguez-Bendala J, Lanzoni G, Inverardi L, Ricordi C. Concise review: mesenchymal stem cells for diabetes. Stem Cells Transl Med. 2012;1(1):59-63.
- Machado CV, Telles PD, Nascimento IL. Immunological characteristics of mesenchymal stem cells. Rev Bras Hematol Hemoter. 2013;35(1):62-7.
- Hu J, Yu X, Wang Z, Wang F, Wang L, Gao H et al. Long term effects of the implantation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus. Endocr J. 2013;60(3):347-57.
- Carlsson PO, Schwarcz E, Korsgren O, Le Blanc K. Preserved β -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. Diabetes. 2015;64(2):587-92.
- Cai J, Wu Z, Xu X, Liao L, Chen J, Huang L et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cell with autologous bone marrow cell transplantation in established type 1 diabetes: a pilot randomized controlled open-label clinical study to assess safety and impact on insulin secretion. Diabetes Care. 2016;39(1):149-57.
- Jiang R, Han Z, Zhuo G, Qu X, Li X, Wang X et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. Front Med. 2011;5(1):94-100.
- Bhansali S, Dutta P, Kumar V, Yadav MK, Jain A, Mudaliar S et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell and mononuclear cell transplantation in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled comparative study. Stem Cells Dev. 2017;26(7):471-81.

19. Estrada EJ, Valacchi F, Nicora E, Brieva S, Esteve C, Echevarria L et al. Combined treatment of intrapancreatic autologous bone marrow stem cells and hyperbaric oxygen in type 2 diabetes mellitus. *Cell Transplant.* 2008;17(12):1295-304.
20. Skyler JS, Fonseca VA, Segal KR, Rosenstock J; MSB-DM003 Investigators. Allogeneic mesenchymal precursor cells in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, dose-escalation safety and tolerability pilot study. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1742-9.