



*DIRETRIZES*  
**SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE DIABETES**  
*2019-2020*

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 de 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 2019-2020

Copyright © 2019 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.



SOCIEDADE  
BRASILEIRA DE  
DIABETES

*DIRETRIZES*  
**SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE DIABETES**  
*2019-2020*



**CLANAD**  
EDITORA CIENTÍFICA

# **GESTÃO**

## **Biênio 2018-2019**

### **Presidente**

Hermelinda Cordeiro Pedrosa

### **Vice-Presidentes**

Gustavo Caldas  
Janice Sepúlveda 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 Calegaro  
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 Lyra

# ***DIRETRIZES***

# **Sociedade Brasileira de Diabetes**

# ***2019-2020***

## **ORGANIZAÇÃO E COORDENAÇÃO**

Adriana Costa e Forti  
Antonio Carlos Pires  
Bianca de Almeida Pittito  
Fernando Gerchman  
José Egídio Paulo de Oliveira  
Lenita Zajdenverg  
Marcio Krakauer  
Maria Cristina Foss-Freitas  
Mauro Scharf Pinto  
Roberto Abrão Raduan  
Roberto Zagury  
Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo  
Sérgio Vencio  
Simão Augusto Lottenberg

## AUTORES

Airton Golbert  
 Ana Carolina Junqueira Vasques  
 Ana Cristina Ravazzani de Almeida Faria  
 Ana Maria Pita Lottenberg  
 Anderson Gregorio Joaquim  
 André G. Daher Vianna  
 Andrea Bauer  
 Andréa Messias Britto Fioretti  
 Antonio Carlos Lerário  
 Antonio Carlos Pires  
 Arnaldo Furman Bordon  
 Balduino Tschiedel  
 Bruno Geloneze  
 Carlos Antonio Negrato  
 Carlos Eduardo Barra Couri  
 Caroline Bertoncini Silva  
 Cássia Dias Machado  
 Cássia Dias Machado de Sousa  
 Clarisse Mourão Melo Ponte  
 Claudia Maurício Pieper  
 Clayton Luiz Dornelles Macedo  
 Cristiane Bauermann Leitão  
 Cristina Façanha  
 Cynthia Melissa Valerio  
 Daniel Laguna Neto  
 Daniela Lopes Gomes  
 Débora Bohnen Guimarães  
 Deise Regina Baptista  
 Denise Memesso  
 Denise Reis Franco  
 Eduarda de Oliveira Sá  
 Elaine dos Reis Coutinho  
 Erika Paniago Guedes  
 Fábio Ferreira de Moura  
 Fábio Rogério Trujilho  
 Fernanda Castelo Branco  
 Fernando Giuffrida  
 Fernando Robles  
 Freddy Goldberg Eliaschewitz  
 Geisa Maria Campos de Macedo  
 Gisele Rossi Goveia  
 Giuseppe Alexandre Romito  
 Graça Maria de Carvalho Camara  
 Helena Schmid  
 Hermelinda Cordeiro Pedrosa  
 Joana Rodrigues Dantas  
 João Eduardo Nunes Salles  
 João Felipe Mota  
 João Roberto Sá  
 José Antônio Baddini Martinez  
 José Egídio Paulo de Oliveira  
 José Ernesto dos Santos  
 José Francisco Kerr Saraiva  
 Josivan Gomes de Lima  
 Laércio Joel Franco  
 Leão Zagury  
 Lenita Zajdenverg  
 Letícia Fuganti Campos  
 Levimar Araujo  
 Luciana Reck Remonti  
 Luciano Ricardo Giacaglia  
 Luis Eduardo P Calliari  
 Luís Henrique Canani  
 Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim  
 Marcello Bertolucci  
 Marcia Camargo de Oliveira  
 Marcia Nery  
 Marcia Puñales  
 Marcio Hiroshi Miname  
 Marcio Krakauer  
 Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima  
 Marcus Paulo Pagani  
 Maria Cristina Foss-Freitas  
 Maria do Livramento Saraiva Lucoveis  
 Maria Gabriela Secco Cavicchioli  
 Mariana Arruda Silva  
 Marília Izar Helfenstein Fonseca  
 Maristela Bassi Strufaldi  
 Marlene Menino Alvarez  
 Marlice Silva Marques  
 Maurício Aguiar de Paula  
 Mauro Scharf Pinto  
 Melanie Rodacki  
 Monica Andrade Lima Gabbay  
 Mônica Antar Gamba  
 Nanci Ferreira da Silva  
 Nilce Botto Dompieri  
 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  
 Roberto Zagury  
 Rodrigo Luz Meirelles  
 Rodrigo Nunes Lamounier  
 Rodrigo Otávio Rêgo  
 Rogério Silicani Ribeiro  
 Rosane Kupfer  
 Rosane Piloto Pessa  
 Roseli Sinkvicio Monteiro de Barros Rezende  
 Rubens Aldo Sargaço  
 Sabrina Soares de Santana Sousa  
 Sandra Pinho Silveiro  
 Saulo Cavalcanti  
 Sílvia Ramos  
 Simão Lottenberg  
 Solange Travassos de Figueiredo Alves  
 Sonia de Castilho  
 Tarcila Beatriz Ferraz de Campos  
 Thaisa Dourado Guedes Trujilho  
 Themis Zelmanovitz  
 Vinicius da Silveira Saraiva  
 Virginia Oliveira Fernandes  
 Vivian Marques Miguel Suen  
 Wellington Santana da Silva Junior

# Apresentação

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) apresenta as **Diretrizes 2019-2020** 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.

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”



<b>Grau de recomendação</b>	<b>Nível de evidência</b>	<b>Tratamento/ prevenção- etiologia</b>	<b>Prognóstico</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Diagnóstico preferencial/ prevalência de sintomas</b>
<b>B</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 ( <i>outcomes research</i> ). Estudo ecológico	Observação de evoluções clínicas ( <i>outcomes research</i> )		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
<b>C</b>	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
<b>D</b>	5	Opinião de especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

# Sumário

<b>Parte 1 – Princípios básicos: avaliação, diagnóstico e metas de tratamento do diabetes <i>mellitus</i></b> .....	<b>11</b>
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.....	42
<b>Parte 2 – Rastreamento e prevenção do diabetes <i>mellitus</i></b> .....	<b>54</b>
Rastreamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 em pacientes adultos assintomáticos.....	55
Síndrome metabólica em crianças, adolescentes e adultos.....	59
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 em jovens.....	66
<b>Parte 3 – Monitoramento da glicemia</b> .....	<b>74</b>
Métodos para avaliação do controle glicêmico.....	75
Uso de tecnologia para melhor gerenciamento da glicemia.....	87
<b>Parte 4 – Tratamento do diabetes <i>mellitus</i>: medidas de estilo de vida</b> .....	<b>96</b>
Princípios gerais da orientação nutricional no diabetes <i>mellitus</i> .....	97
Consumo de gorduras e saúde cardiovascular.....	130
Transtornos alimentares: diagnóstico e conduta.....	136
Gerenciamento da perda de peso em pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipos 1 e 2.....	141
Exercício físico e diabetes <i>mellitus</i> .....	146
Suspensão do tabagismo: protocolos com eficácia comprovada.....	153
Indicação de vacinas para pacientes com diabetes <i>mellitus</i> .....	160
Educação em diabetes <i>mellitus</i> .....	163
<b>Parte 5 – Tratamento de diabetes <i>mellitus</i> tipo 1: manejo da hiperglicemia</b> .....	<b>174</b>
Aspectos gerais do tratamento de crianças e adolescentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.....	175
Esquemas de insulina no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.....	179
Práticas seguras para preparo e aplicação de insulina.....	189
Sistema de infusão contínua de insulina: indicações e uso.....	206
Monitorização contínua de glicose no diabetes <i>mellitus</i> tipos 1 e 2.....	220
<b>Parte 6 – Tratamento farmacológico do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2</b> .....	<b>234</b>
Medicamentos no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes.....	235
Insulinoterapia no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	245
Tratamento combinado: drogas orais e insulina no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	250

Tratamento fitoterápico: existe comprovação científica? (versão 2017-2018) .....	257
Uso de suplementos alimentares em pacientes com diabetes <i>mellitus</i> .....	261
<b>Parte 7 – Diabetes <i>mellitus</i> gestacional .....</b>	<b>269</b>
Diabetes <i>mellitus</i> gestacional .....	270
Avaliação e tratamento da paciente gestante com diabetes <i>mellitus</i> .....	278
<b>Parte 8 – Avaliação e manejo das complicações crônicas do diabetes <i>mellitus</i> .....</b>	<b>289</b>
Redução do risco cardiovascular e tratamento da dislipidemia no paciente com diabetes <i>mellitus</i> (versão 2017-2018) .....	290
Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 .....	299
Diagnóstico de doença coronariana silenciosa no paciente com diabetes <i>mellitus</i> .....	305
Avaliação e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com diabetes <i>mellitus</i> .....	311
Uso de antiagregantes plaquetários em diabetes <i>mellitus</i> .....	315
Avaliação, prevenção e tratamento da doença renal do diabetes <i>mellitus</i> .....	318
Avaliação, prevenção e tratamento do pé diabético.....	338
Lipodistrofias .....	352
Avaliação e tratamento do paciente com neuropatia: dor e neuropatia autonômica .....	360
Avaliação e manejo da retinopatia no diabetes <i>mellitus</i> .....	369
<b>Parte 9 – Tratamento do diabetes <i>mellitus</i> associado a outras comorbidades.....</b>	<b>374</b>
Infecções no paciente com diabetes <i>mellitus</i> .....	375
Depressão no diabetes <i>mellitus</i> : diagnóstico e conduta .....	383
Demências e diabetes <i>mellitus</i> .....	386
Diabetes <i>mellitus</i> e lipodistrofia associada ao HIV .....	388
Manifestações musculoesqueléticas do diabetes <i>mellitus</i> .....	399
Diabetes <i>mellitus</i> e substâncias antipsicóticas .....	407
Diabetes <i>mellitus</i> e doença periodontal .....	412
Diabetes <i>mellitus</i> e hepatites virais .....	418
Particularidades do gerenciamento de pacientes idosos com diabetes <i>mellitus</i> .....	427
<b>Parte 10 – O paciente hospitalizado .....</b>	<b>437</b>
Manejo da hiperglicemia hospitalar.....	438
Hipoglicemia hospitalar .....	444
Avaliação e preparo pré-operatório do paciente com diabetes <i>mellitus</i> .....	450
Cetoacidose diabética .....	453
Síndrome hiperglicêmica hiperosmolar não cetótica .....	459
Diabetes <i>mellitus</i> pós-transplante .....	463
<b>Parte 11 – Tratamento cirúrgico do diabetes <i>mellitus</i> .....</b>	<b>467</b>
Cirurgia metabólica para o paciente com diabetes e sobrepeso ou obesidade grau 1 .....	468
Cirurgia bariátrica .....	475
Transplante de pâncreas.....	482
Transplante de células-tronco no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> .....	485

## **PARTE 1**

---

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

# Epidemiologia e impacto global do diabetes *mellitus*

## Introdução

**D**iabetes *mellitus* (DM) é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. Em 2017, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) estimou que 8,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 7,2 a 11,3) da população mundial com 20 a 79 anos de idade (424,9 milhões de pessoas) vivia com diabetes. Se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes foi projetado para ser superior a 628,6 milhões em 2045. Cerca de 79% dos casos vivem em países em desenvolvimento, nos quais deverá ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup>

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 cerca de 50% dos casos de diabetes em adultos não sejam diagnosticados e que 84,3% de todos os casos de diabetes não diagnosticados estejam em países em desenvolvimento.<sup>3</sup>

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)<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup>

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.<sup>6</sup>

## 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.<sup>7</sup> 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 ( $\geq 4$  kg).<sup>8</sup>

## 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 2017 e as projeções para o ano de 2045 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%, com projeções para 2045.

Posição	País	2017 Número de pessoas com diabetes	Posição	País	2045 Número de pessoas com diabetes
1	China	114,4 milhões (104,1 a 146,3)	1	Índia	134,3 milhões (103,4 a 165,2)
2	Índia	72,7 milhões (55,5 a 90,2)	2	China	119,8 milhões (86,3 a 149,7)
3	Estados Unidos da América	30,2 milhões (28,8 a 31,8)	3	Estados Unidos da América	35,6 milhões (33,9 a 37,9)
4	Brasil	12,5 milhões (11,4 a 13,5)	4	México	31,8 milhões (11,0 a 22,6)
5	México	12,0 milhões (6,0 a 14,3)	5	Brasil	20,3 milhões (18,6 a 22,1)
6	Indonésia	10,3 milhões (8,9 a 11,1)	6	Egito	16,7 milhões (9,0 a 19,1)
7	Federação Russa	8,5 milhões (6,7 a 11,0)	7	Indonésia	16,7 milhões (14,6 a 18,2)
8	Egito	8,2 milhões (4,4 a 9,4)	8	Paquistão	16,1 milhões (11,5 a 23,2)
9	Alemanha	7,5 milhões (6,1 a 8,3)	9	Bangladesh	13,7 milhões (11,3 a 18,6)
10	Paquistão	7,5 milhões (5,3 a 10,9)	10	Turquia	11,2 milhões (10,1 a 13,3)

Fonte: *International Diabetes Federation*, 2017.<sup>1</sup>

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.<sup>9</sup> Dados mais recentes apontam para prevalências mais elevadas, como 15% em Ribeirão Preto (SP).<sup>10</sup> 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.<sup>11</sup>

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.<sup>12</sup>

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%).<sup>1</sup>

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.<sup>13</sup>

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.<sup>14</sup>

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.<sup>15</sup>

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.<sup>16</sup> A incidência de diabetes tipo 1 está aumentando nas últimas décadas, particularmente entre crianças com menos de 5 anos de idade.<sup>17</sup>

Em 2017, o número mundial de pessoas com DM1, na faixa etária de 0 a 19 anos, foi aproximado em 1.104.500, com estimativa de surgimento de 132 mil casos novos por ano.<sup>1</sup>

## Mortalidade

Diabetes e suas complicações constituem as principais causas de mortalidade precoce na maioria dos países; aproximadamente 4 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram por diabetes em 2015, o equivalente a um óbito a cada 8 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 10,7% da mortalidade mundial por todas as causas, e isso é maior do que a soma dos óbitos causados por doenças infecciosas (1,1 milhão por HIV/AIDS, 1,8 milhão por tuberculose e 0,4 milhão por malária).<sup>1</sup>

Estimar a mortalidade por diabetes apresenta desafios, pois, por um lado, em torno de um terço dos países não possuem 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.<sup>18</sup> A análise da causa de óbito, por tempo de início e duração do diabetes, mostra que o coma cetoadicótico 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 2017, em que se pode observar a crescente importância do diabetes como causa de morte com o progredir da idade, aumentando de forma exponencial 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.<sup>19</sup>



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.<sup>20</sup>

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 relação 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.<sup>21</sup>

**Tabela 2.** Taxa de mortalidade por diabetes (a cada 100 mil habitantes), por macrorregião geográfica brasileira, segundo a faixa etária, no ano de 2017.

Faixa etária (anos)	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Total
0 a 29	0,6	0,7	0,7	0,5	1,7	<b>1,1</b>
30 a 39	2,6	3,3	2,8	2,5	2,8	<b>2,8</b>
40 a 49	10,2	12,4	8,4	8,4	14,8	<b>9,7</b>
50 a 59	46,4	41,7	28,3	30,0	31,9	<b>33,3</b>
60 e mais	255,6	263,4	150,9	181,7	188,0	<b>90,1</b>
<b>Total</b>	<b>26,3</b>	<b>37,5</b>	<b>27,3</b>	<b>32,8</b>	<b>26,1</b>	<b>30,7</b>

Fonte: DATASUS/MS, 2019.

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.<sup>22</sup>

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.<sup>23</sup>

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.<sup>22</sup>

## A carga do diabetes para a saúde pública

Além de representar uma importante carga financeira para indivíduos com a doença e suas famílias, em razão dos gastos com insulina, antidiabéticos orais e outros medicamentos essen-

ciais, 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 despende 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.<sup>1</sup>

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, 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.<sup>24</sup> Em 2015, a taxa bruta do DALY atribuível ao diabetes foi de 10,1 por mil habitantes, evidenciando um aumento importante e tornando-se a quarta causa de incapacitação e responsável por 65% das doenças renais crônicas.<sup>25</sup>

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.<sup>26</sup>

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 sejam 2 a 3 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.<sup>1</sup> 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.<sup>27</sup>

## 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.<sup>28</sup>

Existem várias hipóteses para explicar o desenvolvimento do diabetes tipo 1. A hipótese dos neoautoantígenos gerados pelo estresse da célula  $\beta$  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  $\beta$  pancreáticas e, eventualmente, falência

por destruição autoimune secundária. Se a hipótese da geração de neoautoantígenos pelo estresse da célula  $\beta$  for correta, intervenções nesse mecanismo seriam mais apropriadas do que intervenções em algumas causas de estresse da célula  $\beta$ .<sup>29</sup>

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 controlados<sup>30</sup> 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*,<sup>31</sup> 43% de redução em 7 anos no *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS)<sup>32</sup> e 34% de redução em 10 anos no *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPPOS).<sup>33</sup>

Observa-se também que agentes farmacológicos, como metformina, inibidores da  $\alpha$ -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.<sup>30</sup>

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. 8. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017.
- World Health Organization, editor. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Genebra: 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. Nova Iorque; 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. Duncan BB, Schmidt MI, Cousin E, Moradi-Laken M, Passos VMA, França EB et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil – past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr* (2017) 9:18.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2340-8.
  30. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S44-7.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.

# 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. Atinge proporções epidêmicas, com estimativa de 425 milhões de pessoas com DM mundialmente.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> A classificação do DM baseia-se em sua etiologia<sup>3,4</sup> (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  $\beta$  pancreáticas, ocasionando deficiência completa

na produção de insulina.<sup>5,6</sup> Estima-se que mais de 88 mil brasileiros tenham DM1 e que o Brasil ocupe o terceiro lugar em prevalência de DM1 no mundo, segundo a *International Diabetes Federation*.<sup>1</sup> 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.<sup>7,8</sup>

Quadro 1. Classificação etiológica do DM.

	Tipos de diabetes
1	DM tipo 1: - Tipo 1A: deficiência de insulina por destruição autoimune das células $\beta$ 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*.  
Adaptado de *American Diabetes Association*, 2019.<sup>3</sup>

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).<sup>3</sup> Geralmente, esses au-



toanticorpos precedem a hiperglicemia por meses a anos, durante um estágio pré-diabético.<sup>6</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>3,6</sup> 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
<b>Autoimunidade</b>	Anticorpos positivos	Anticorpos positivos	Anticorpos positivos
<b>Níveis glicêmicos para diagnóstico</b>	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%*)
<b>Sintomas</b>	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*, 2019;<sup>3</sup> Insel *et al.*, 2015.<sup>6</sup>

## 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.<sup>3,4</sup> 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.<sup>9</sup> 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 reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula  $\beta$  pancreática.<sup>10,11</sup> 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 oligosintomática 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). Raramente a cetoacidose diabética consiste na manifestação inicial do DM2.<sup>12</sup>

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. 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.<sup>3</sup> Na presença de pré-diabetes, recomenda-se reavaliação anual.

**Quadro 3.** Indicação para rastreamento de DM2 em indivíduos assintomáticos.

<b>Critérios para rastreamento do DM2</b>
<p>Indivíduos com idade &lt; 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"> <li>• Pré-diabetes;</li> <li>• História familiar de DM (parente de primeiro grau);</li> <li>• Raça/etnia de alto risco para DM (negros, hispânicos ou índios Pima);</li> <li>• Mulheres com diagnóstico prévio de DMG;</li> <li>• História de doença cardiovascular;</li> <li>• Hipertensão arterial;</li> <li>• HDL-c &lt; 35 mg/dL e/ou triglicérides &gt; 250 mg/dL;</li> <li>• Síndrome de ovários policísticos;</li> <li>• Sedentarismo;</li> <li>• Acantose nigricans.</li> </ul>

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

Adaptado de American Diabetes Association, 2019.<sup>3</sup>

Desde 2017, a ADA vem propondo 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.<sup>3</sup> Tal estratégia de identificação de risco já havia sido testada em outras populações.<sup>13</sup> 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 enzimas placentárias que degradam a insulina, com conse-

quente aumento compensatório na produção de insulina e na resistência à insulina, podendo evoluir com disfunção das células β.<sup>14</sup> O DMG trata-se de uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia 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"> <li>• Idade materna avançada;</li> <li>• Sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual;</li> <li>• Deposição central excessiva de gordura corporal;</li> <li>• História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau;</li> <li>• Crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual;</li> <li>• Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia ou DMG;</li> <li>• Síndrome de ovários policísticos;</li> <li>• Baixa estatura (inferior a 1,5 m).</li> </ul>
---

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).<sup>15</sup> 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.<sup>3,16</sup> 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.

<b>Defeitos genéticos na função da célula <math>\beta</math></b>	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
<b>Defeitos genéticos na ação da insulina</b>	Resistência à insulina do tipo A Leprechaunismo Síndrome de Rabson-Mendenhall DM lipotrófico Outras
<b>Doenças do pâncreas exócrino</b>	Pancreatite Pancreatectomia ou trauma Neoplasia Fibrose cística Pancreatopatia fibrocalculosa Outras
<b>Endocrinopatias</b>	Acromegalia Síndrome de Cushing Glucagonoma Feocromocitoma Somatostatina Aldosteronoma Outras
<b>Diabetes induzido por medicamentos ou agentes químicos</b>	Determinadas toxinas Pentamidina Ácido nicotínico Glicocorticoides Hormônio tireoidiano Diazóxido Agonistas $\beta$ adrenérgicos Tiazídicos Interferon $\alpha$ Outras
<b>Infecções</b>	Rubéola congênita Citomegalovírus Outras
<b>Formas incomuns de DM autoimune</b>	Síndrome de Stiff-Man Anticorpos antirreceptores de insulina Outras
<b>Outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM</b>	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*.

Adaptado de *American Diabetes Association*, 2017,<sup>3</sup> Lyra *et al.*, 2016.<sup>16</sup>

As formas de DM associadas a defeitos genéticos na função das células  $\beta$  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  $\beta$ .<sup>17</sup> 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.<sup>17-20</sup> 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  $\beta$ , 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 indivíduos com DM1 e DM2, é relacionada com o controle glicêmico. Indivíduos com 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.<sup>21,22</sup> O diabetes neonatal transitório é, na maioria dos casos, associado a anormalidades no cromossomo 6q24. Os pacientes afetados apresentam baixo peso ao nascimento, e a 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 as pessoas com diabetes neonatal permanente, os pacientes com a 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 precedem em muitos anos o diagnóstico da doença. 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.<sup>3</sup> 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 e associa-se a risco aumentado de doença cardiovascular e complicações. Na maioria dos casos de pré-diabetes ou diabetes, a condição é assintomática e o diagnóstico é feito com base em exames laboratoriais.

As categorias de tolerância à glicose são definidas com base nos seguintes exames:<sup>3</sup>

- Glicemia em jejum: 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 independe 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 maio 2019]).

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.<sup>3</sup> 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  $\geq 200$  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,<sup>3</sup> adotados pela SBD.

	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso (mg/dL)	HbA1c (%)	Observações
<b>Normoglicemia</b>	< 100	< 140	–	< 5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum. <sup>2</sup>
<b>Pré-diabetes ou risco aumentado para DM</b>	$\geq 100$ e < 126*	$\geq 140$ e < 200 <sup>#</sup>	–	$\geq 5,7$ e < 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
<b>Diabetes estabelecido</b>	$\geq 126$	$\geq 200$	$\geq 200$ 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.

<sup>#</sup> 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.<sup>3</sup>

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,<sup>23-25</sup> propostas por várias sociedades 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 tendo 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.<sup>26-28</sup>

HAPO<sup>15</sup> 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.<sup>3</sup>

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.<sup>29</sup> 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.<sup>30</sup>

**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,<sup>3,23,25</sup> 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  $\geq 126$  mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose  $\geq 200$  mg/dL;\*;
- HbA1c  $\geq 6,5\%$ ;#
- Glicemia aleatória  $\geq 200$  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  $\geq 92$  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  $\geq 92$  mg/dL;
- Glicemia 1 hora após sobrecarga  $\geq 180$  mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga  $\geq 153$  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]. 8. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017 [acesso em 2019 maio 29]. Disponível em: [https://diabetesatlas.org/IDF\\_Diabetes\\_Atlas\\_8e\\_interactive\\_EN/](https://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/). <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
2. World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Genebra; 2016 [acesso em 2017 jun. 27]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf).
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S1-193.
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, Paisey 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. Li-Zhen L, Yun X, Xiao-Dong Z, Shu-Bin H, Zi-Lian W, Adrian SD et al. Evaluation of guidelines on the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: systematic review. *BMJ Open.* 2019;9(5):e023014.
26. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. Washington (DC); 2013 Aug. 11 p. (ACOG Practice Bulletin, 137.)
27. 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>.
28. 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>.
29. 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.
30. 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.<sup>1</sup>

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.<sup>2-5</sup>

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos para DM recomendados pela ADA e pela SBD.<sup>1</sup>

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.\*<sup>2-5</sup>

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

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.<sup>6,7</sup>

**Quadro 2.** Estabilidade da amostra para dosagem de glicemia conforme o método de coleta.<sup>6,7</sup>

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 etilendiaminotetracético (*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.<sup>8</sup>

## 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<sup>+</sup> 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.<sup>6</sup> 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),<sup>9</sup> que analisou pacientes com DM tipo 1 (DM1), e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS),<sup>10</sup> 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](http://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.<sup>11</sup> 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](http://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.<sup>11</sup> 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).<sup>11</sup>

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.<sup>12</sup>

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.<sup>7</sup>

## 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.<sup>13</sup> 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.<sup>14</sup>

### 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.<sup>15</sup>

### 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.<sup>15</sup>

### Imunoensaio de inibição turbidimétrica

Consiste em um método imunoturbidimétrico que utiliza anticorpos específicos para HbA1c, ligando-se à região da cadeia  $\beta$  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.<sup>15</sup>

### 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.<sup>16,17</sup> 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.<sup>18</sup>

**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 <sup>a</sup>
Alere Afinion	Afinidade por boronato	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
Beckman Synchron System	Imunoensaio	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>

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 <sup>b</sup>
Polymer Technology Systems A1cNow	Imunoensaio	Aumento de HbA1c	Aumento de HbA1c	∅	∅	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Roche Cobas Integra (geração 2)	Imunoensaio	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Roche/Hitachi (Tina-Quant II)	Imunoensaio	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Sebia Capillarys 2 Flex Piercing	Eletroforese por capilar	∅	∅	∅	∅	∅ (se proporção de HbF < 15%)
Siemens Advia HbA1c (versão nova)	Imunoensaio	∅	∅	Sem dados disponíveis <sup>a</sup>	Sem dados disponíveis <sup>a</sup>	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Siemens DCA 2000/Vantage	Imunoensaio	∅	∅	∅	∅	∅ (se proporção de HbF < 10%)
Siemens Dimension	Imunoensaio	∅	∅	∅	∅	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
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.

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.<sup>7</sup>

### 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.<sup>19</sup>

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,<sup>20</sup> 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,<sup>21</sup> 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.<sup>22</sup> 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 ratiocínio, 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.<sup>23</sup>

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.<sup>24-27</sup> 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.<sup>28</sup> 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*. 2019;42(Suppl 1):S13-28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
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 2019 Aug 27]. Available from: <http://www.mayocliniclabs.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 2019 Aug 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.<sup>1,2</sup>

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.<sup>3-6</sup>

Em outras situações clínicas, como insuficiência renal ou hepática, que predispõem 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).<sup>7</sup> 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-



tituição de controle intensivo da glicemia em pacientes com DM2, a longa duração da doença e a HbA1c elevada estiveram associadas a aumento da mortalidade.<sup>8,9</sup> 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.<sup>3</sup> A Tabela 1 resume as principais metas de controle glicêmico e de HbA1c adotadas por diferentes sociedades científicas para adultos com DM.<sup>10-12</sup>

**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,<sup>13</sup> 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.<sup>14</sup> 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). De qualquer modo, é importante frisar que uma HbA1c de 7% corresponde a uma glicemia que varia de 122 a 184 mg/dl e, portanto, outras ferramentas que não só a HbA1c devem servir de parâmetro para o controle metabólico, como o tempo no alvo e o coeficiente de variação.

**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).<sup>15</sup>

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	Sem diabetes (mg/dL)	Crianças e adolescentes com DM1 (mg/dL) <sup>#</sup>	Adultos com DM1 (mg/dL) <sup>*</sup>
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.

<sup>#</sup> Segundo a Sociedade Internacional de Diabetes para Pediatria e Adolescência (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*, ISPAD).

<sup>\*</sup> 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. Alguns glicosímetros já incluíram em seus *softwares* uma métrica a mais, que é o coeficiente de variação.

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.<sup>16</sup> 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 pacientes com

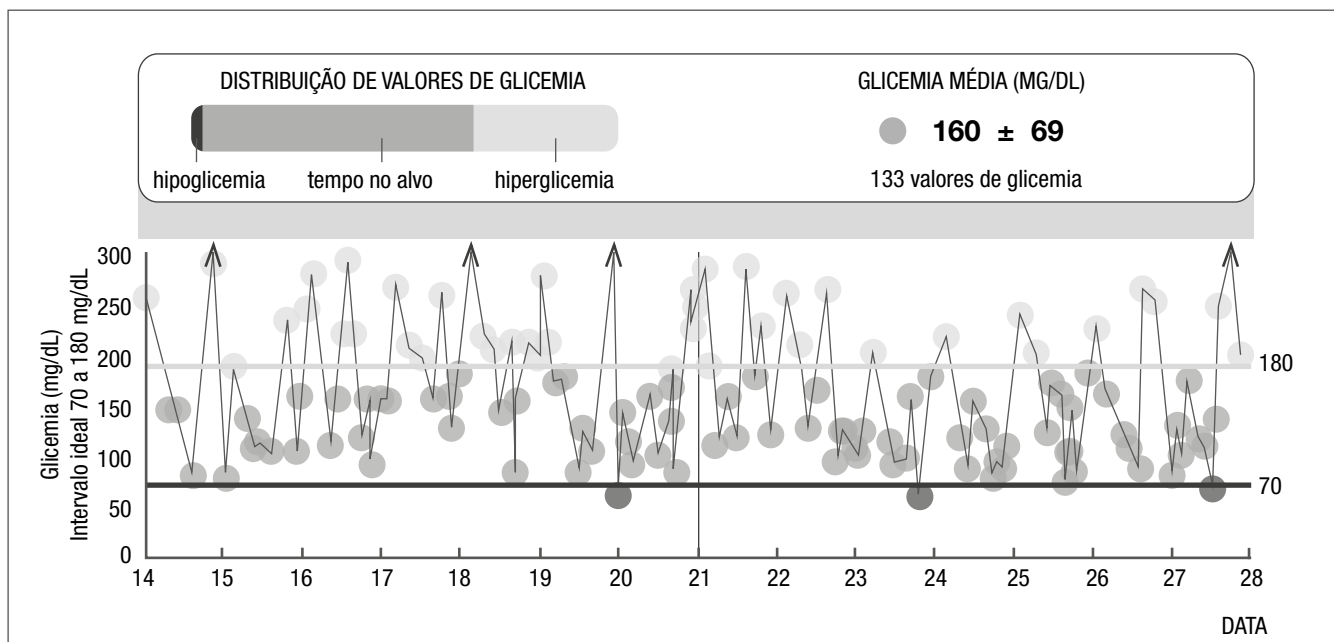
bomba de insulina que realizam, rotineiramente, seis a sete medidas por dia, ao contrário de outros, que nunca conseguem realizar três a quatro medidas, nos quais se observa controle metabólico insatisfatório. É importante solicitar ao paciente que, 3 dias antes da consulta, intensifique as medidas capilares, 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.

Uma outra métrica adotada especialmente nos pacientes que realizam monitorização contínua de glicose, mas também nos que realizam glicemias capilares frequentes (mais de 5x ao dia), é o coeficiente de variação. Ele é o resultado da divisão do desvio padrão pela média das glicemias, multiplicado por 100. Valores maiores que 36% estão associados a maior risco de hipoglicemia e maior variabilidade glicêmica<sup>17</sup>.

**Coeficiente de variação =**  
 $(\text{desvio padrão} \div \text{média} \times 100) \leq 36\%$   
 → menos hipo e menos instabilidade glicêmica



**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.

Arquivo pessoal da autora.

E finalmente o tempo no alvo ou *time in range* (TIR), é uma nova modalidade, cada vez mais valorizada, que resulta da incorporação do uso de sensor contínuo de glicose. Ela indica por quanto tempo – no último mês, semana ou período sele-

cionado – o paciente permaneceu com as glicemias entre 70 e 180 mg/dL. O consenso de monitorização contínua de glicose também atualizou a classificação de hipoglicemia e hiperglicemia padronizando em níveis de alerta de 1 a 3 (Tabela 4).

**Tabela 4.** Tempo no alvo, níveis de hipoglicemia e hiperglicemia segundo consenso de monitorização contínua de glicose.<sup>18</sup>

Tempo no alvo	
Padrão	70 a 180 mg/dL
Secundário	70 a 140 mg/dL
Porcentagem do tempo em hiperglicemia	
Alerta elevado	> 180 mg/dL (nível 1)
Clinicamente significativo, ação imediata	> 250 mg/dL (nível 2)
Cetoacidose	Cetona, acidose, sintomas (nível 3)
Porcentagem do tempo em hipoglicemia	
Alerta hipoglicemia	54 a 70 mg/dL (nível 1)
Clinicamente significativo, ação imediata	< 54 mg/dL (nível 2)
Hipoglicemia grave	Ajuda de terceiros (nível 3)

**Tabela 5.** Correlação entre TIR (tempo no alvo) e HbA1c.<sup>19</sup>

TIR	HbA1c %
0%	12,1
10%	11,4
20%	10,6
30%	9,8
40%	9,0

TIR	HbA1c %
50%	8,3
60%	7,5
70%	6,7
80%	5,9
90%	5,1
100%	4,3

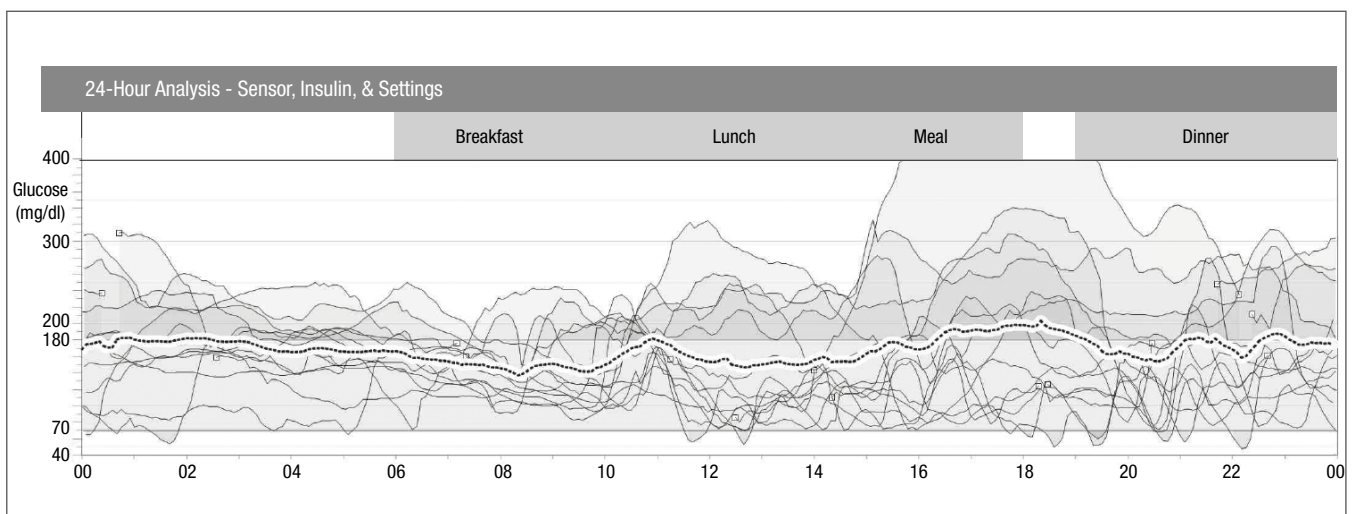
O tempo no alvo ganhou força com os trabalhos recentes que conseguiram correlacionar o TIR com complicações microvasculares. Isso porque, através de dados do DCCT, foi possível obter o TIR dos pacientes do grupo convencional e intensivo durante o período do estudo (obtidas das 7 glicemias capilares por dia realizadas durante uma semana, a cada 3 meses). Deste modo, observou-se que o *odds ratio* para progressão da retinopatia, aumenta em 64% para cada 10% a menos no TIR e o OD para progressão da nefropatia aumenta em 40% para mesma queda do TIR, dando consistência a esta nova métrica. Mais recentemente, a análise de vários estudos com monitorização contínua de glicose, Vigersky e col. demonstrou que para cada 10% de mudança no TIR a HbA1c muda 0,8%.<sup>19</sup> Além disso, foi possível demonstrar a correlação do TIR com a HbA1c (Tabela 5) e a partir daí pode estabelecer as metas de TIR, hipoglicemia e hiperglicemia para os pacientes com DM1, com DM2 ou gestantes.<sup>20</sup>

## 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.

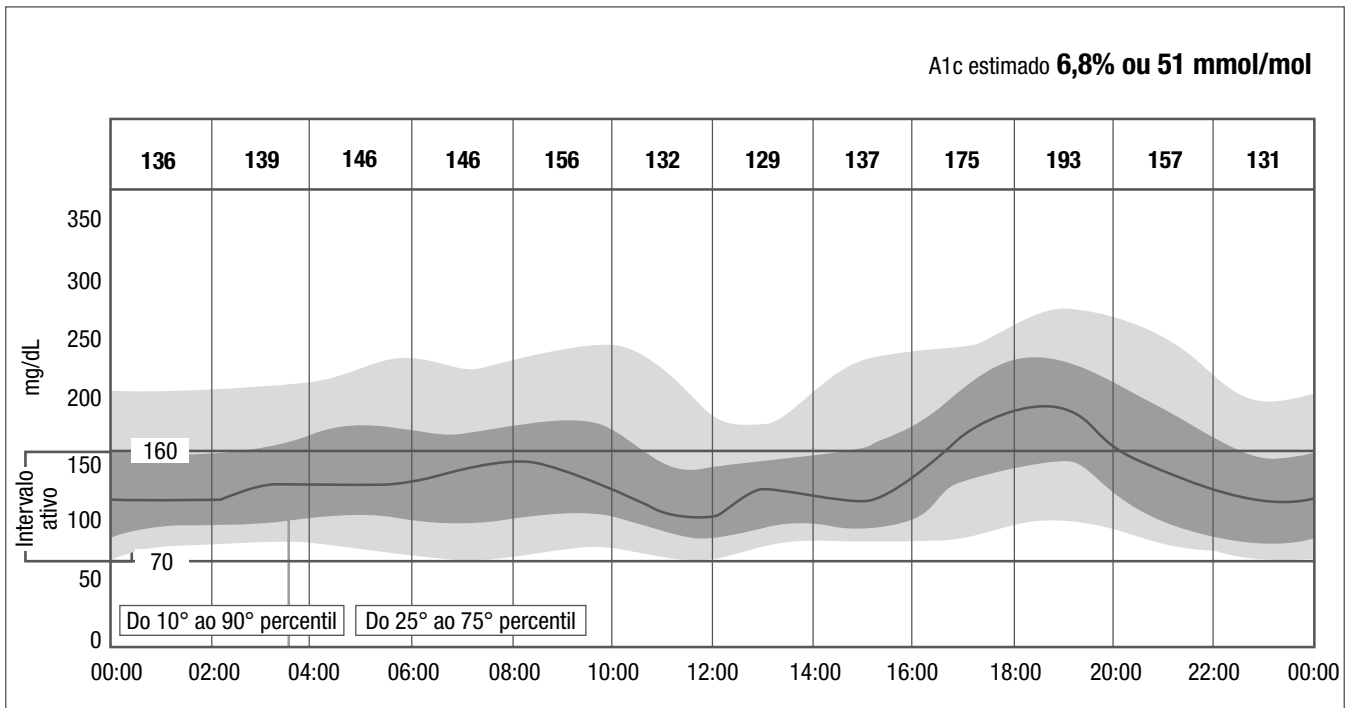
Isso é muito útil, em especial, no paciente que apresenta hipoglicemia assintomática (A), pois é possível programar os alarmes para que sejam ativados quando determinado limite (escolhido previamente) de glicemia for atingido ou, nas bombas mais modernas, quando houver queda esperada da glicemia, antes que o paciente atinja o limiar de hipoglicemia.

O sensor pode fazer parte do conjunto da bomba de infusão de insulina – como a bomba da Medtronic MiniMed® 640G (figura 2) e 670G (não disponível no Brasil) – ou apresentar-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.



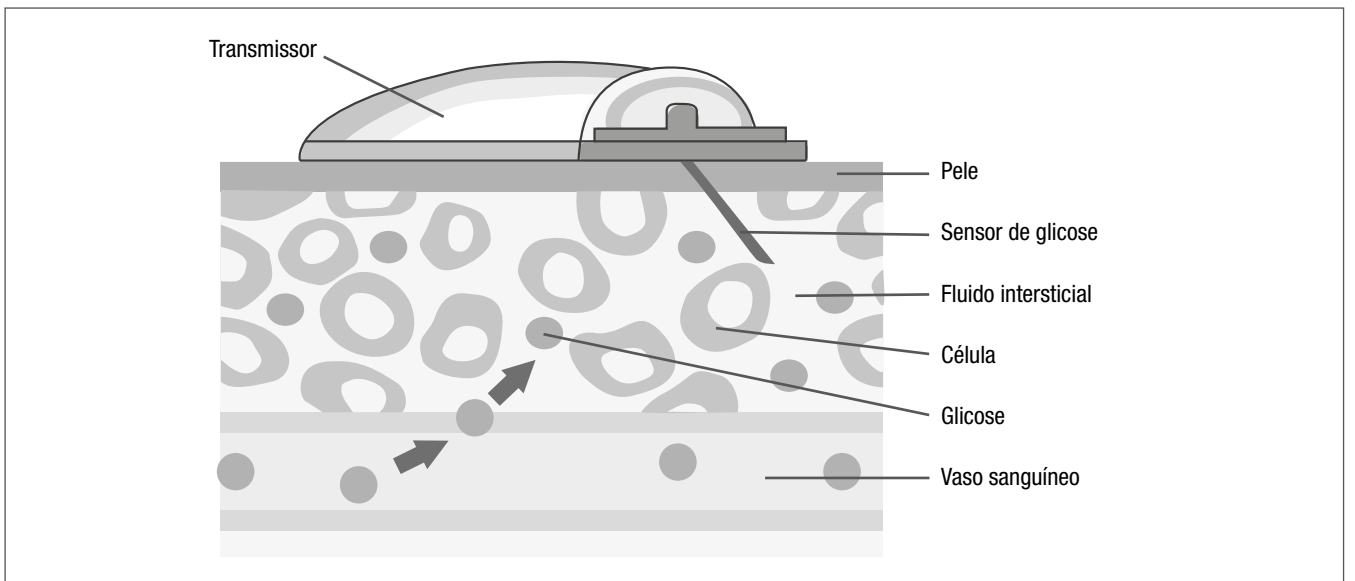
**Figura 2.** Gráfico de monitorização contínua do bomba de infusão de insulina MINIMED 640G da Medtronic.

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 Hb1Ac e da hipoglicemia em adultos.<sup>21</sup> Mais recentemente, estudos randomizados também observaram que o uso de CGM é seguro e eficaz na população pediátrica.<sup>22</sup> Apesar dos seus benefícios, a grande dificuldade, em crianças, é a adesão ao sensor, especialmente aqueles de bom-

ba de insulina,<sup>23</sup> embora o uso constante do sensor seja preditor importante de redução da HbA1c, como mencionado.<sup>24</sup>

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*.<sup>25</sup> Desde 2016, a agência *Food and Drug Administration* (FDA) já autoriza, nas decisões de terapêutica, o uso das glicemias intersticiais obtidas pelo Dexcom G6® 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.<sup>26</sup>

## 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 ( $\geq 250$  mg/dL).

A medida de  $\beta$ -hidroxibutirato ( $\beta$ -OHB) no sangue tem sido mais efetiva que a medida de cetonas na urina para prevenir internações por cetoacidose.<sup>27</sup> Considera-se que haja correlação entre  $\beta$ -OHB e cetonas urinárias (Tabela 4), e a interpretação clínica dos valores depende dos níveis encontrados e do quadro clínico (Tabela 5).

**Tabela 6.** Correspondência entre  $\beta$ -OHB e cetonas urinárias.<sup>28</sup>

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

$\beta$ -OHB:  $\beta$ -hidroxibutirato.

**Tabela 7.** Interpretação dos resultados da aferição de cetonas no sangue e conduta recomendada.<sup>24</sup>

$\beta$ -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

$\beta$ -OHB:  $\beta$ -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.<sup>29,30</sup>

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.<sup>31-33</sup> 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.

Foi realizado o estudo Conceptt, multicêntrico e multinacional, que avaliou uma coorte de pacientes com DM1 por cerca de doze meses. O grupo era formado por mulheres grávidas ( $\leq 13$  semanas e 6 dias de gestação) ou por mulheres que planejavam engravidar; as pacientes foram divididas nas que receberam controle através monitoramento contínuo de glicose e/ou realizaram glicemia capilar. As pacientes grávidas que fizeram o monitoramento contínuo de glicose ficaram mais

tempo no alvo glicêmico e menor tempo em hiperglicemia e seus recém-nascidos apresentaram menor incidência de crianças grandes para a idade gestacional, menores taxas de internações em UTIs neonatais, menos hipoglicemias e menor tempo de hospitalização. Conclui-se que a monitorização contínua de glicose teve melhores desfechos materno-fetais.<sup>34</sup>

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.<sup>29,35-37</sup> 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 8. Observe-se que, pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, os níveis glicêmicos na gestante são: jejum  $\geq 95$  mg/dL e 1 hora pós-prandial  $\geq 140$  mg/dL ou 2 horas pós-prandiais  $\geq 120$  mg/dL.

**Tabela 8.** 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 JL, 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.
- Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:832- 838.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al.: International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-1640.
- Vigersky RA and McMahon C. The relationship of hemoglobin A1c to Time in range in patients with diabetes. *Diab Techn Ther* 2019; 21: 1-5.
- ATTD International Consensus Meeting on Time-in-range (TIR) -February 2019
- Fonseca VA, Grumberger G, Anhalt H, Kruger DE, 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.
22. Dovc K, Bratina N, Battelino T. A new horizon for glucose monitoring. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(3):149-56.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. Denice S Feig CONCEPTT Collaborative Group\*. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 2347-59
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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

## Resistência à insulina: definição

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. Por outro lado, pequenas doses de insulina eram adequadas para indivíduos jovens com formas mais intensas da doença e propensos à cetose.<sup>1</sup>

Ainda nos anos 1930, Himsworth e Kerr introduziram o primeiro procedimento-padrão para o estudo da resistência à insulina *in vivo*. Eles realizaram no mesmo indivíduo dois testes de tolerância oral à glicose, com e sem a injeção concomitante 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 metodologia, eles observaram que os indivíduos jovens e magros, propensos à cetose, eram mais sensíveis à insulina do que os mais velhos e obesos não propensos à cetose.<sup>2</sup> Embora muito contundentes, essas evidências não levavam em consideração a dosagem da insulina plasmática, até então indisponível.

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

## Resistência à insulina: espectro clínico de variação

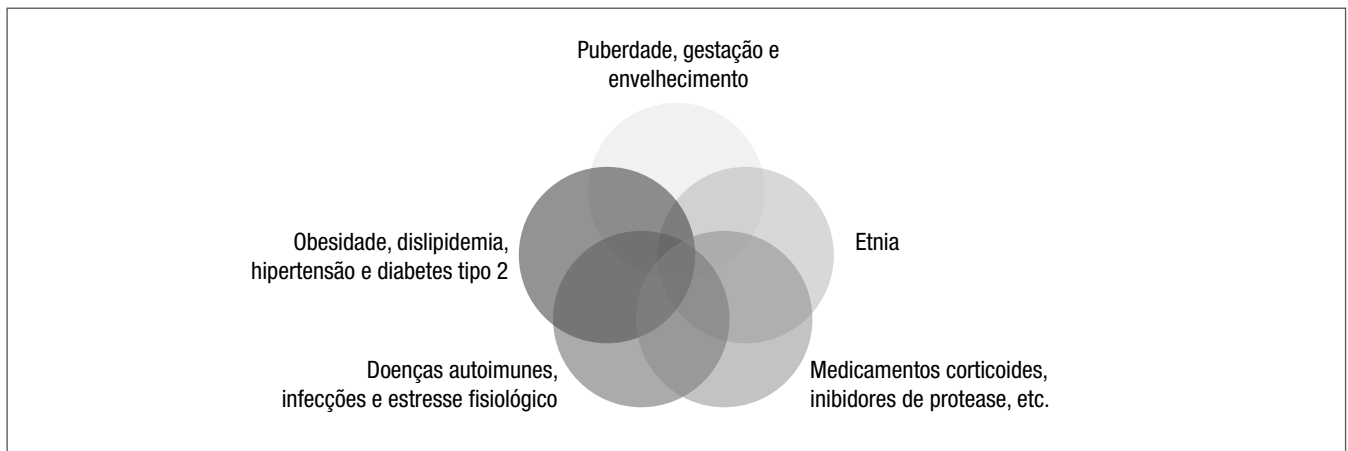
A insulina exerce um papel importante no metabolismo dos lipídios e aminoácidos em diferentes órgãos, tecidos e células. Contudo, o conceito de resistência à insulina na prática clínica é mais utilizado para se referir aos efeitos estimulantes da insulina sobre a captação de glicose periférica, principal-

mente pelos músculos esqueléticos e tecido adiposo, e aos efeitos inibidores da insulina sobre a produção hepática de glicose. A regulação desses processos metabólicos faz que a insulina seja responsável pela manutenção da homeostase da glicose dentro de uma estreita faixa de variação ao longo dos estados alimentados e jejum.<sup>6</sup>

Atualmente se sabe que os níveis de resistência à insulina se distribuem 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 transitória fisiológica, explicado parcialmente pelo aumento dos hormônios esteroides sexuais e do hormônio de crescimento, que levam ao desenvolvimento das características sexuais secundárias, ao aumento acentuado da estatura e à mudança na composição corporal.<sup>7</sup> No período pós-púbere, os adolescentes retornam aos níveis de resistência à insulina observados nas fases pré-puberal e adulta.<sup>8</sup> A gestação é outro momento de mudança fisiológica nos níveis de resistência à insulina. No primeiro trimestre, há aumento da sensibilidade à insulina, resultando em menores níveis glicêmicos. A situação se inverte rapidamente à medida que a resistência à insulina aumenta durante o segundo trimestre e o início do terceiro, com o objetivo de fornecer quantidade suficiente de nutrientes para o feto em crescimento.<sup>9</sup> Com o envelhecimento, o acúmulo aumentado de gordura visceral associado à diminuição da atividade física, à presença de sarcopenia e à redução da função mitocondrial favorecem o aumento da resistência à insulina.<sup>10,11</sup> Ainda em situações fisiológicas, diversos estudos vêm demonstrando de forma consistente que a resistência à insulina se manifesta de forma distinta entre diferentes grupos étnicos/raciais;<sup>12,13</sup> dessa forma, 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 as síndromes de resistência à insulina severas de etiologia autoimune,<sup>14</sup> síndrome dos ovários policísticos,<sup>15</sup> quadros de estresse fisiológico<sup>16</sup> e infecção,<sup>17</sup> uso de glicocorticoides<sup>18</sup> e inibidores de protease,<sup>19</sup> além dos quadros de obesidade, principalmente com acúmulo de gordura visceral, hipertensão arterial, hiperlipidemias e o próprio diabetes tipo 2.<sup>20</sup>

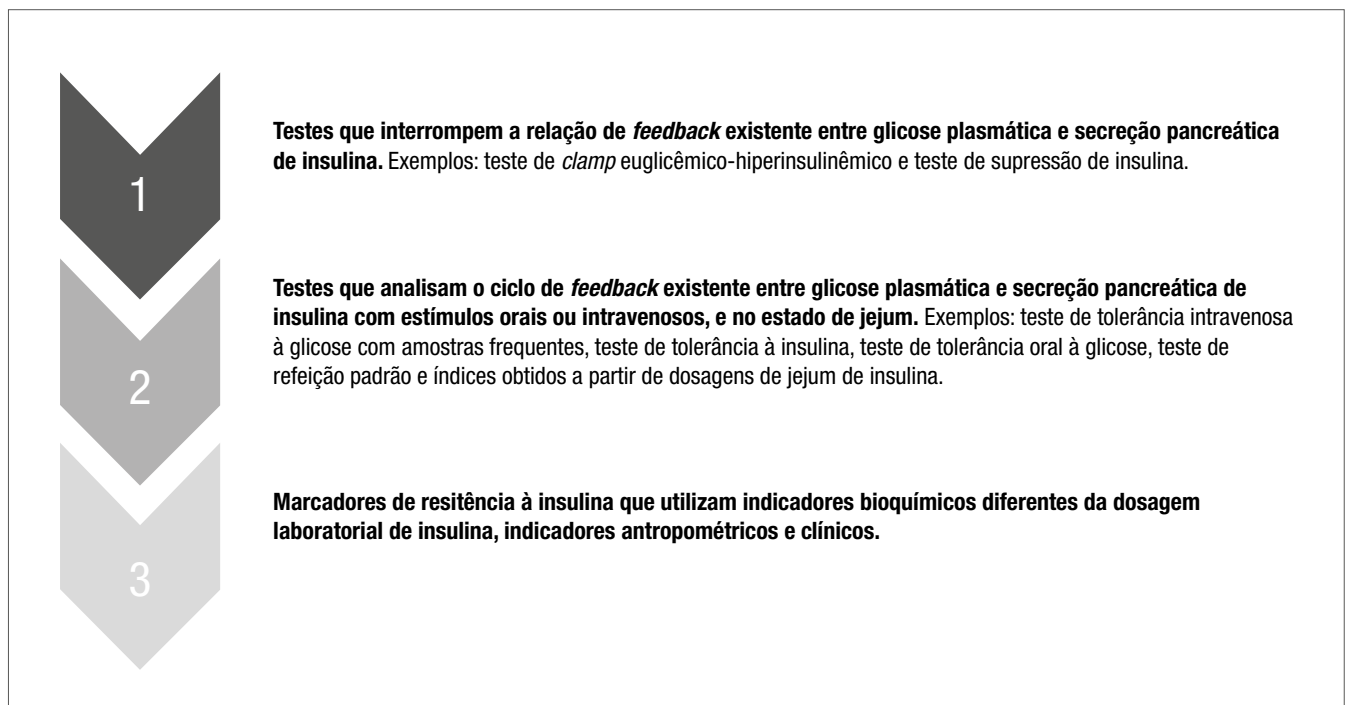


**Figura 1.** Situações fisiológicas e patológicas e fatores que contribuem para o amplo espectro clínico da resistência à insulina em humanos. Elaborada pelos autores.

## Avaliação da resistência à insulina

Desde os primeiros ensaios do final da década de 1930 e principalmente após a determinação laboratorial da insulina

na década de 1960, diversos métodos foram desenvolvidos para a avaliação da resistência à insulina *in vivo* no metabolismo da glicose. Didaticamente esses métodos podem ser separados em três categorias, conforme apresentado na Figura 2.<sup>21</sup>



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

Com exceção do teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, que não possui aplicação na prática clínica, os principais métodos, índices e marcadores de resistência à insulina com aplicação prática serão apresentados e discutidos neste capítulo.

### Teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico

A técnica de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico foi desenvolvida por Andres *et al.*<sup>22</sup> e posteriormente aprimorada por DeFronzo *et al.* em 1979.<sup>23</sup> Universalmente considerada o

padrão-ouro para a avaliação da ação da insulina *in vivo*, seu objetivo 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 suprafsiológicas de insulina. A euglicemia, por sua vez, 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. No teste de *clamp*, 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 uma condição em que a musculatura passa a ser o maior consumidor de glicose, utilizando ~ 85%.

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 para a 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.<sup>21,24</sup>

Apesar de todas as 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 da avaliação e a segurança do avaliado. Essas demandas e o seu elevado custo inviabilizam a utilização da técnica na prática clínica diária, sendo o seu uso restrito aos protocolos de pesquisa conduzidos em centros especializados.

Diante das limitações da técnica de *clamp*, diversos outros testes e marcadores de resistência à insulina foram desenvolvidos e validados, com o objetivo de terem maior facilidade de aplicação à prática clínica. Na sequência, serão apresentados os principais testes, índices e marcadores de resistência à insulina com aplicação mais clínica.

## Teste de tolerância oral à glicose

O teste de tolerância oral à glicose (TTOG) é um teste simples, amplamente utilizado na prática clínica para o diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes tipo 2. Para a ava-

liação da resistência à insulina, utiliza-se um protocolo com um 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 a determinação das concentrações de glicose e insulina. Por ser um teste oral, as variabilidades nas taxas de esvaziamento gástrico, de absorção e utilização de glicose do trato gastrointestinal, e no grau de captação e produção hepáticas de glicose resultam em alta variabilidade nos resultados do teste; tornando-se impossível estimar com precisão o consumo de glicose induzido pela insulina.<sup>25</sup>

Ainda, a tolerância à glicose reflete a eficiência na qual o organismo metaboliza a glicose após uma carga oral de glicose. Apesar de o TTOG imitar a dinâmica da glicose e da insulina em condições mais fisiológicas que o teste de *clamp*, é importante reconhecer que a tolerância à glicose e a 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 forma importante para a tolerância à glicose. Dessa forma, o TTOG fornece informações úteis sobre tolerância à glicose, e não sobre resistência à insulina *per se*.<sup>25</sup> 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 grande de indivíduos,<sup>26-28</sup> apresentadas no Quadro 1. Não há pontos de corte específicos para cada um dos métodos. Embora possam ser usados na prática clínica pela facilidade de execução do TTOG, são mais empregados na pesquisa e têm os valores finais interpretados em sua forma contínua ou em comparação de tercís, quartís, entre outras possibilidades.

**Quadro 1.** Índices empíricos para avaliação da sensibilidade à insulina a partir das dosagens bioquímicas obtidas no teste de tolerância oral à glicose.

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

## Índice HOMA-IR

O modelo matemático de avaliação da homeostase para resistência à insulina (*Homeostasis Model Assessment* – HOMA-IR) foi iniciado por Robert Turner *et al.*<sup>29</sup> em 1979 e publicado em sua forma expandida por David Matthews *et al.* em 1985.<sup>30</sup> O índice HOMA-IR se baseia na relação de retroalimentação que existe entre produção hepática de glicose e produção de insulina pelas células beta para a manutenção da homeostase glicêmica no estado de jejum. O fígado é responsável por produzir cerca de 90% da glicose no estado de jejum, cujos 2/3 são utilizados por tecidos não

dependentes da insulina, principalmente o sistema nervoso central. Os tecidos dependentes da insulina, musculatura esquelética e fígado utilizam o terço restante. A insulina, por sua vez, 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 a resistência à insulina hepática e a periférica são equivalentes. O 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:

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

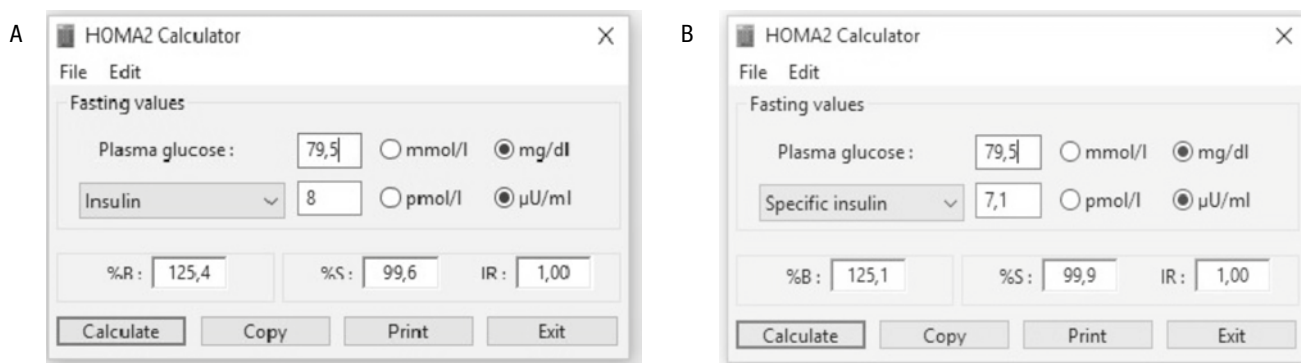
ou

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

Onde 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  $\mu\text{U/mL}$ , obtidos de um indivíduo “ideal e normal”, produz um HOMA = 1.<sup>30</sup>

Em 2004, foi publicado o *software* HOMA2 Calculator, o qual contém uma atualização do modelo matemático original.<sup>31</sup> O HOMA2 Calculator encontra-se disponível no seguinte endereço para *download* e utilização em diversas plataformas: <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>. 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 incluiu a 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.<sup>31</sup> Para melhor compreensão, na Figura 3 está ilustrado 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 se manifesta de forma distinta entre diferentes grupos étnicos<sup>12</sup> 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,<sup>32</sup> a utilização de pontos de corte validados para nossa 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.<sup>33-35</sup> Para o índice HOMA2-IR, foi encontrado o valor > 1,80 para identificação de resistência à insulina em adultos e idosos.<sup>34</sup> Outro estudo brasileiro determinou pontos de corte para o índice HOMA-IR para a identificação de síndrome metabólica em adolescentes.<sup>36</sup> 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> <sup>33</sup> Geloneze <i>et al.</i> <sup>34</sup>	Adultos e idosos	> 2,71
	Adolescentes	
Silva <i>et al.</i> <sup>35</sup>	Púberes	> 4,07
	Pós-púberes	> 2,91
	Adolescentes	
Rocco <i>et al.</i> <sup>36</sup>	Sexo feminino	> 1,65
	Sexo masculino	> 1,95

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

## Índice QUICK

O QUICK, do inglês *quantitative insulin sensitivity check index*, ou índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina, é outro índice que pode ser obtido no estado de jejum, e que possui a mesma base conceitual do índice HOMA-IR. Contudo, possui interpretação inversa à do HOMA-IR, pois avalia a sensibilidade à insulina e não a resistência à insulina, visto que insulina e glicemia se encontram no denominador da fórmula.<sup>37</sup> Seu cálculo pode ser realizado a partir da seguinte maneira:

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

Onde a glicemia basal é expressa em mg/dL e a insulínia basal é expressa em microunidades por mL.

A transformação logarítmica das variáveis glicemia e insulina tem como objetivo normalizar a distribuição delas para acomodar a alta variabilidade obtida em indivíduos com hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipoinsulinemia para aqueles com falência acentuada das células beta. Essa correção favorece a correlação linear obtida com a sensibilidade à insulina avaliada pelo teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico. Contudo, a mesma correção pode ser feita para o índice HOMA-IR. Não há ponto de corte específico para o índice QUICK, 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  $0,331 \pm 0,010$ ; e indivíduos com diabetes  $0,304 \pm 0,007$ .<sup>37</sup>

## Índice TyG

O índice TyG foi proposto em 2008 por pesquisadores mexicanos,<sup>38</sup> com o objetivo de ter um marcador de resistência à insulina ainda mais acessível à prática clínica que o índice HOMA-IR. O índice se baseia no produto entre glicemia e trigliceridemia de jejum, obtidos na mesma amostra de sangue, calculados a partir da fórmula:

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

Onde Ln é o logaritmo neperiano.

A base fisiopatológica que fundamenta o uso do índice TyG para identificar a resistência à insulina inclui o comprometimento na oxidação e 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 triglicerídeos hepáticos, fortes determinantes da resistência à insulina hepática, com consequente aumento da produção de colesterol VLDL e de triglicerídeos circulantes.<sup>38</sup> Desde então, o índice TyG passou por validação em relação à técnica de *clamp* na população mexicana<sup>39</sup> e posteriormente na população brasileira.<sup>40</sup> Recentemente foram propostos pontos de corte para a população adulta mexicana, sendo os valores de 4,55 para mulheres e de 4,68 para homens.<sup>41</sup>

## Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica

O fenótipo cintura hipertrigliceridêmica se baseia na presença concomitante de circunferência da cintura (CC) e triglicérides (TG) aumentados. Nos anos 2000, pesquisadores canadenses demonstraram que a combinação desses dois componentes da síndrome metabólica era capaz de prever risco cardiovascular em homens, já que a circunferência da cintura se correlacionava positivamente com os níveis de apolipoproteína B e insulina; e que os níveis de triglicerídeos plasmáticos se correlacionavam positivamente com a concentração de partículas pequenas e densas de colesterol LDL. Cerca de 80% dos indivíduos que apresentavam o fenótipo (CC  $\geq 90$  cm e TG  $\geq 177$  mg/dL) apresentavam simultaneamente essa tríade aterogênica.<sup>42</sup> Posteriormente, o mesmo achado foi confirmado em mulheres, considerando a CC  $\geq 85$  cm e TG  $\geq 133$  mg/dL.<sup>43</sup> Em 2006, um estudo demonstrou que o fenótipo era um bom marcador para identificar o risco de síndrome metabólica em adolescentes iranianos,<sup>44</sup> o que foi confirmado em outras publicações brasileiras.<sup>45-47</sup> Em homens suíços adultos com amplo espectro de adiposidade corporal, Carlsson *et al.*<sup>48</sup> definiram o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica como a presença de CC  $\geq 90$  cm e TG  $\geq 177$  mg/dL. Os autores desse 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 do diabetes.<sup>48</sup> No Brasil, um estudo mostrou que adolescentes com o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica apresentavam mais resistência à insulina de acordo com o teste de *clamp*.<sup>46</sup> Esse estudo também encontrou pontos de corte específicos por gênero e estadió 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.<sup>49</sup> Na prática clínica, uma alternativa bastante acessível e pouco invasiva é a predição de resistência à insulina a partir da utilização de algumas medidas antropométricas. A circunferência da cintura e o diâmetro abdominal sagital ou “altura abdominal” estão entre os melhores indicadores antropométricos de gordura visceral e resistência à insulina.<sup>49-54</sup>

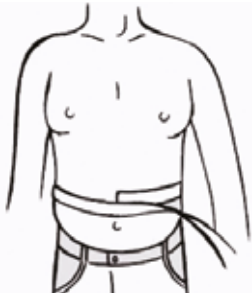

Uma variação existente é a relação cintura-altura, que se baseia no pressuposto de que a medida de circunferência da cintura possui relação de proporcionalidade com a medida da altura corporal de cada indivíduo.<sup>55</sup> Em indivíduos saudáveis, para alturas menores são esperadas menores circunferências da cintura, e para alturas mais elevadas são esperadas maiores circunferências da cintura. 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 gêneros e qualquer faixa etária.<sup>55</sup> Contudo, estudos posteriores à publicação inicial têm encontrado valores ligeiramente diferentes quando gênero e diferentes faixas etárias são analisados separadamente.<sup>56,57</sup>

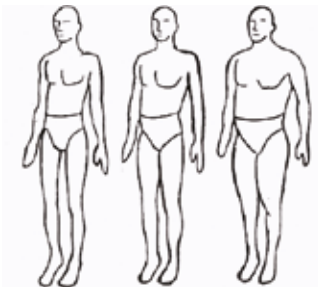

Outro marcador antropométrico proposto para triagem de resistência à insulina é a circunferência do pescoço, que se correlaciona positivamente com excesso de peso,<sup>58,59</sup> com fatores de risco cardiovascular e componentes da síndrome metabólica,<sup>60,61</sup> com a espessura das camadas íntima e média da artéria carótida<sup>62</sup> e com a resistência à insulina em si.<sup>63,64</sup>

Sua grande vantagem está na facilidade de obtenção da medida, pois não necessita de posição supina e de remoção de vestimentas do local de aferição. No Quadro 2 estão ilustrados os indicadores antropométricos de resistência à insulina aqui comentados e algumas considerações práticas.

Na população brasileira, o maior obstáculo para o uso 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 para cada gênero e faixa etária. Até o presente, temos diversos estudos nacionais transversais, com amostras de variados tamanhos e diferentes pontos de corte, os quais estão apresentados na Tabela 2. Alguns estudos 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*.<sup>46,50,63-68</sup> Outros estudos utilizaram marcadores de obesidade,<sup>56,59,69,70</sup> que por si só não são sinônimos de alteração metabólica, visto que há indivíduos obesos com o fenótipo metabólico de indivíduos saudáveis, embora não sejam maioria. Outros estudos avaliaram a associação dessas medidas antropométricas com o acúmulo de gordura visceral<sup>51</sup> ou a presença de componentes da síndrome metabólica e risco cardiovascular.<sup>36,67,71</sup> Por fim, nota-se uma diversidade de locais anatômicos utilizados para a aferição da mesma medida antropométrica.

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

Circunferência da cintura	Considerações
 <p>Adaptada de: <a href="http://www.webmd.com/diet/waist-measurement">http://www.webmd.com/diet/waist-measurement</a></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: <a href="https://en.wikipedia.org/wiki/Sagittal_abdominal_diameter">https://en.wikipedia.org/wiki/Sagittal_abdominal_diameter</a></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 <a href="https://www.bmi3d.com/whtr-waisttoheightratio.html">https://www.bmi3d.com/whtr-waisttoheightratio.html</a></p>	<p>Requer fita métrica inelástica e estadiômetro para aferição. Mesmas considerações feitas para a medida da CC. RCA = Circunferência da cintura (cm) / Estatura (cm)</p>
Circunferência do pescoço	Considerações
 <p>Adaptada de: <a href="http://docseducation.com/blog/does-patient%E2%80%99s-large-neck-circumference-rule-out-oral-sedation">http://docseducation.com/blog/does-patient%E2%80%99s-large-neck-circumference-rule-out-oral-sedation</a></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.

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

Medida antropométrica/local anatômico de aferição	Amostra	Gênero e faixa etária	Valor de corte	Desfecho estudado	Referência
<b>Circunferência da cintura</b>					
Nível umbilical	80	Meninas de 4-5 anos	> 55,6 cm	Excesso de gordura androide	69
	104	Meninas de 6-7 anos	> 69,3 cm		
	197	Meninas de 8-9 anos	> 68,8 cm		
	104	Meninos de 4-5 anos	> 60,9 cm		
	122	Meninos de 6-7 anos	> 64,4 cm		
	181	Meninos de 8-9 anos	> 65,0 cm		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	179	Meninas de 10-19 anos	> 83,0 cm	Síndrome metabólica	36
	140	Meninos de 10-19 anos	> 80,5 cm		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	157	Meninas púberes	> 84,0 cm	Índice HOMA-IR, teste de <i>clamp</i>	46
	307	Meninas pós-púberes	> 88,5 cm		
	136	Meninos púberes	> 94,0 cm		
	221	Meninos pós-púberes	> 99,0 cm		
	557	Meninas pré-púberes	> 71,7 cm		
	Meninas púberes	> 67,9 cm			
	Meninas pós-púberes	> 70,3 cm			
	Meninos púberes	> 66,5 cm			

Medida antropométrica/local anatômico de aferição	Amostra	Gênero e faixa etária	Valor de corte	Desfecho estudado	Referência
<b>Circunferência da cintura</b>					
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	1.206	Mulheres ≥ 20 anos	> 87,0 cm	Risco cardiovascular	71
	906	Homens ≥ 20 anos	> 95,0 cm		
Nível umbilical	300	Homens de 40-59 anos	> 88,8 cm	Índice HOMA-IR	66
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	138	Homens de 20-59 anos	> 89,3 cm	Índice HOMA-IR	50
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	8.121	Mulheres de 35-74 anos	> 86,0 cm	Síndrome metabólica	72
	6.772	Homens de 35-74 anos	> 92,0 cm		
<b>Diâmetro abdominal sagital</b>					
Nível umbilical	824	Mulheres de 18-65 anos	> 21,0 cm	Índice HOMA-IR, teste de <i>clamp</i>	65
Ponto médio entre as cristas ilíacas	57	Mulheres de 20-83 anos	> 19,3 cm	Gordura visceral	51
	51	Homens de 20-81 anos	> 20,5 cm		
Ao nível da menor cintura entre o tórax e o quadril	138	Homens de 20-59 anos	> 20,0 cm	HOMA-IR	50
<b>Relação cintura-altura</b>					
Nível umbilical	80	Meninas de 4-5 anos	> 0,500	Excesso de gordura androide	69
	104	Meninas de 6-7 anos	> 0,500		
	197	Meninas de 8-9 anos	> 0,470		
	104	Meninos de 4-5 anos	> 0,510		
	122	Meninos de 6-7 anos	> 0,510		
	181	Meninos de 8-9 anos	> 0,490		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	4.371	Meninas de 10-15 anos	≥ 0,475	Obesidade	56
	3.648	Meninos de 10-15 anos	≥ 0,489		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	5.026	Mulheres de 35-54 anos	≥ 0,550	Desfechos cardiometabólicos	73
	4.238	Homens de 35-54 anos	≥ 0,540		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	5.428	Mulheres e homens ≥ 60 anos	≥ 0,550	Obesidade	74
<b>Circunferência do pescoço</b>					
Abaixo da proeminência laríngea, perpendicular ao eixo longo do pescoço e ao nível da cartilagem cricoide	916	Meninas de 10-17 anos	> 32,7 cm	Obesidade	59
	752	Meninos de 10-17 anos	> 38,0 cm		
Ponto médio do pescoço	50	Meninas pré-púberes	> 32,0 cm	Índice HOMA-IR	63
	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 18-60 anos	> 36,1 cm	Índice HOMA-IR, teste de <i>clamp</i>	64
	301	Homens de 18-60 anos	> 39,6 cm		
Logo acima da cartilagem cricoide e perpendicular ao eixo longo do pescoço, com o indivíduo sentado	4.916	Mulheres de 35-74 anos	> 34,1 cm	Presença de três fatores de risco cardiovascular, incluindo índice HOMA-IR	67
	3.810	Homens de 35-74 anos	> 40,0 cm		
	621	Mulheres > 18 anos	> 34,5 cm		
		Homens > 18 anos	> 39,5 cm	Risco de diabetes	75

Devido à dificuldade na obtenção dos valores de normalidade ou dos pontos de corte, uma abordagem muito útil para a 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, intervenções clínicas e cirúrgicas.

No Quadro 3 é feita uma comparação entre 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 marcadores de resistência à insulina estão posicionados em ordem decrescente dentro de 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"> <li>• <i>Clamp</i> euglicêmico-hiperinsulinêmico</li> <li>• TTOG</li> <li>• HOMA-IR e QUICKI</li> <li>• Índice TyG, fenótipo cintura hipertrigliceridêmica</li> <li>• Circunferência da cintura, diâmetro abdominal sagital, relação cintura-altura, circunferência do pescoço</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clamp</i> euglicêmico-hiperinsulinêmico</li> <li>• TTOG</li> <li>• HOMA-IR e QUICKI</li> <li>• Índice TyG</li> <li>• Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica</li> <li>• Diâmetro abdominal sagital</li> <li>• Relação cintura-altura</li> <li>• Circunferências da cintura e do pescoço</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Circunferências da cintura e do pescoço</li> <li>• Relação cintura-altura</li> <li>• Diâmetro abdominal sagital</li> <li>• Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica</li> <li>• Índice TyG</li> <li>• HOMA-IR e QUICKI</li> <li>• TTOG</li> </ul>

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.

Elaborado pelos autores.

## Considerações finais

A resistência à insulina, embora seja francamente estudada em sua fisiopatologia, ainda não dispõe de um método de investigação laboratorial que preencha todos os critérios para que seja universalmente aceito e utilizado. 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 comparar a resistência à insulina intra e entre indivíduos, 3) medida independente da glicemia na qual está sendo obtida (em hipó-, normo-, ou hiperglicemia), 4) dados obtidos dentro da faixa fisiológica de ação da insulina e 5) baixo custo. A

nosso ver, nenhum método preenche todos esses critérios, pois todos os métodos de avaliação da resistência à insulina discutidos neste capítulo têm suas particularidades quanto às suas vantagens e limitações.

A escolha do método ou do marcador de resistência à insulina na clínica diária dependerá das condições logísticas e dos recursos de cada local de trabalho. A utilização desses métodos e marcadores de resistência à insulina na prática clínica ainda é motivo de debate e permanece um vasto campo a ser explorado. Independentemente do método a ser escolhido, reforçamos que a avaliação global do indivíduo, associada ao conhecimento dos aspectos fisiológicos e patológicos que influenciam o perfil de resistência à insulina, deve ser levada em consideração na interpretação dos resultados.

## Referências bibliográficas

- Himsworth HP. Diabetes mellitus. *The Lancet*. 1936;227(5864):127-130.
- Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*. 1985;6(1):45-86.
- 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, editores. *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. Nova Iorque: McGraw-Hill; 1970. p. 388-423.
- Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998;21(2):310-4.
- 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):CC01-03.
- 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, Istfan 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.

14. Church TJ, Haines ST. Treatment Approach to Patients With Severe Insulin Resistance. *Clin Diabetes*. 2016;34(2):97-104.
15. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(3):262-266.
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: *Automation in Analytical Chemistry*. Nova Iorque: Mediad; 1966.
23. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-223.
24. Arslanian SA. Clamp Techniques in Paediatrics: What Have We Learned? *Horm Res*. 2005;64 Suppl 3:16-24.
25. Pacini G, Mari A. Assessment of Insulin Sensitivity from Steady-State and Dynamic Tests. 2017:27-41.
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 Haefen 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):281-287.
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, Calegare 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, 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-e100.
41. Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jiménez-Flores JR, Simental-Mendía LE1, Méndez-Cruz R2, Murguía-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; quiz 183-4.



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, Fávero MT, Cuman RK, Rinaldi W. Hypertriglyceridemic waist and metabolic abnormalities in Brazilian schoolchildren. *PLoS One*. 2014;9(11):e111724.
48. Carlsson AC, Risérus U, Ärnlöv 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, Despres 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 C, 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, Simoes 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. Risérus U, Ärnlöv 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, Risérus 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. da Silva CC, Vasques ACJ, Zambon MP, Camilo DF, De Bernardi Rodrigues AM1,5, Antonio MÂRGM, et al. Sagittal abdominal diameter resembles waist circumference as a surrogate marker of insulin resistance in adolescents-Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):882-91.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Ben-Noun LL, Laor A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp Clin Cardiol*. 2006;11(1):14-20.
61. Almeida-Pititto B, Silva IT, Goulart AC, Fonseca MIH, Bittencourt MS, Santos RD, et al. Neck circumference is associated with non-traditional cardiovascular risk factors in individuals at low-to-moderate cardiovascular risk: cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:82.
62. Baena CP, Lotufo PA, Santos IS, Goulart AC, Bittencourt MS, Duncan BB, et al. Neck circumference is associated with carotid intimal-media thickness but not with coronary artery calcium: Results from The ELSA-Brasil. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(3):216-22.
63. da Silva Cde C, Zambon MP, Vasques AC, Rodrigues AMB, Camilo DF, Antonio MARGM, 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Baena CP, Lotufo PA, Fonseca MG, Santos IS, Goulart AC, Benseñor 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.
68. Alvim RO, Zaniqueli D, Neves FS, Pani VO, Martins CR, Peçanha MAS, et al. Waist-to-height ratio is as reliable as biochemical markers to discriminate pediatric insulin resistance. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(4):428-34.
69. Filgueiras MS, Vieira SA, Fonseca PCA, Pereira PF, Ribeiro AQ, Priore SE, et al. Waist circumference, waist-to-height ratio and conicity index to evaluate android fat excess in Brazilian children. *Public Health Nutr*. 2019;22(1):140-6.
70. Santos IAD, Passos MAZ, Cintra IP, Fisberg M, Ferreti RL, Ganen AP. Cut off values for waist circumference to predict overweight in Brazilian adolescents, according to pubertal staging. *Rev Paul Pediatr*. 2019;37(1):49-57.
71. 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.



72. Cardinal TR, Vigo A, Duncan BB, et al. Optimal cut-off points for waist circumference in the definition of metabolic syndrome in Brazilian adults: baseline analyses of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:49.
73. Castanheira M, Chor D, Braga JU, Cardoso LO, Griep RH, Molina MDCB, et al. Predicting cardiometabolic disturbances from waist-to-height ratio: findings from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) baseline. *Public Health Nutr*. 2018;21(6):1028-35.
74. Corrêa MM, Tomasi E, Thumé E, Oliveira ERA, Facchini LA. Waist-to-height ratio as an anthropometric marker of overweight in elderly Brazilians. *Cad Saude Publica*. 2017;33(5):e00195315.
75. Volaco A, Martins CM, Soares JQ, Cavalcanti AM, Moyses ST, Filho RP, et al. Neck Circumference and its Correlation to Other Anthropometric Parameters and Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC). *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(5):464-71.

## **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).<sup>1</sup>

## 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.<sup>2,3</sup>

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/m<sup>2</sup> esteja associado a risco aumentado de DM2, indivíduos de etnia asiática têm esse risco aumentado já em IMC > 23 kg/m<sup>2</sup> (B).<sup>2</sup>

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.<sup>2,4</sup>

Nos pacientes identificados com pré-diabetes ou diabetes tipo 2, os fatores de risco cardiovasculares devem ser identificados e tratados (B).

## 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 diagnóstica mais casos que o restante, mas é o teste menos utilizado. Quando mais de um teste é feito, com resultados discrepantes confirmados, considera-se aquele que diagnostica o DM2 ou o pré-diabetes.<sup>2</sup>

## 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).<sup>5</sup>

Pacientes que tiverem resultados no limite superior do normal devem ser reavaliados em 3 a 6 meses (C).<sup>6</sup>

## 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).<sup>6</sup>

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.<sup>6</sup>

## 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).<sup>2</sup>

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).<sup>2</sup>

De acordo com a preferência e as possibilidades do paciente, intervenções baseadas em tecnologia podem ser efetivas na prevenção do diabetes tipo 2 e devem ser consideradas (B).<sup>6</sup>

## 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).<sup>7,8</sup> No estudo DPP, ficou demonstrado que a mudança do estilo de vida reduziu a incidência de DM2 em 58% em 3 anos, de 34% ao longo de 10 anos e de 27% após 15 anos, enquanto no estudo DPS, a redução foi de 43% ao longo de 7 anos (A).<sup>7-9</sup>

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.<sup>10</sup>

### 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.<sup>11</sup>

Estudos observacionais apontam que alguns alimentos como nozes, iogurte, frutas vermelhas, café ou chá estão associados a um menor risco de desenvolver diabetes tipo 2, enquanto outros como carnes vermelhas e refrigerantes adoçados estão associados a um risco maior. (C)<sup>6</sup>

### 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.<sup>8,12</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

## 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.<sup>13</sup> 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.<sup>14</sup>

Outros agentes, como acarbose,<sup>15</sup> orlistate<sup>16</sup> e agonistas dos receptores do peptídeo semelhante a glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1),<sup>17</sup> 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).<sup>2</sup>

### 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.<sup>8,18</sup> É importante frisar que, na população acima de 60 anos, a metformina foi semelhante ao placebo.<sup>18</sup> 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).<sup>19</sup>

O uso de metformina no estudo DPP demonstrou boa relação custo-efetividade. Ela é recomendada para pacientes muito obesos (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>), 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.<sup>2,20</sup> Nesses pacientes, deve-se considerar o monitoramento periódico dos níveis séricos de vitamina B12, especialmente se eles apresentarem anemia ou neuropatia periférica.<sup>2,21</sup>

**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

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
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
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 <sup>2</sup> esteja associado a risco aumentado de DM2, indivíduos de etnia asiática têm esse risco aumentado já em IMC > 23 kg/m <sup>2</sup> .	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.
- American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes—2019 Abridged for Primary Care Providers *Clinical Diabetes* 2019 Jan; 37(1): 11-34. <https://doi.org/10.2337/cd18-0105>
- 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, Hadjiyanakis 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.
15. 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.
  16. 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. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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).<sup>1</sup> Algumas das causas do aumento do número de crianças obesas são a disponibilidade abundante de alimentos com alto teor calórico e o sedentarismo ligado a atividades como televisão, jogos eletrônicos e computadores. Com o crescimento da obesidade infantil, as complicações associadas tornam-se mais comuns. Assim como no adulto, a obesidade infantil leva ao aparecimento de doenças como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, que conferem aumento do risco de eventos cardiovasculares. O DM2, por exemplo, tem crescido de maneira dramática entre os adolescentes nos últimos 20 anos (A).<sup>2</sup>

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.<sup>3-5</sup> Dentre os fatores incluídos na SM estão a obesidade visceral, a dislipidemia aterogênica, a hipertensão e a resistência à insulina, mas outras comorbidades (como esteato-hepatite não alcoólica e apneia obstrutiva do sono) estão comumente associadas.<sup>6-9</sup>

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

No estabelecimento de critérios para definir a SM em crianças e adolescentes, um primeiro desafio que se impõe é a medida da circunferência abdominal (CA). Critério 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)<sup>10</sup> (mesmo procedimento utilizado em adultos), enquanto outros não descrevem o modo de medição em seus artigos (D),<sup>11</sup> inferindo-se que seja semelhante ao usado pelos primeiros autores, visto que os critérios basearam-se no *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP-III) para adultos. Outros compararam a prevalência de SM em crianças utilizando os critérios definidos pelo NCEP/ATP-III e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), preferindo usar o ponto entre a cicatriz umbilical e a crista ilíaca superior (D).<sup>12</sup> Um estudo com meninas de 6 a 9 anos usou a medida no ponto médio entre a décima costela e a crista ilíaca (D).<sup>13</sup> É de suma importância a normatização de uma medida no intuito de não haver discordância de resultados, tanto para uso clínico como para estudos epidemiológicos.

A classificação de SM em adultos, apesar de ainda amplamente discutida, é bem estabelecida. As duas principais definições são a da OMS, criada em 1998 (D),<sup>14</sup> e a do NCEP/ATP-III (D),<sup>15</sup> 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).<sup>16</sup> Uma outra proposta de classificação foi apresentada em 2005 pela Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) (D),<sup>17</sup> que considera a obesidade visceral o mais importante marcador, determinada pela medida da cintura, pela primeira vez com propostas de limites específicos por etnia.

Ao tentar usar essas classificações em crianças e adolescentes, observam-se resultados conflitantes. Goodman *et al.* (D)<sup>12</sup> tentaram determinar a prevalência de SM entre adolescentes 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. 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).<sup>16</sup> A provável justificativa seria a prevalência menor de obesidade em adolescentes em comparação com adultos. É possível conjecturar que pode não ter havido tempo suficiente para a obesidade central deflagrar os mecanismos res-

ponsáveis pelo aparecimento dos fatores de risco associados. Assim, nas últimas décadas, têm sido propostas classificações com base em modificações dos critérios para adultos, no in-

tuito de identificar crianças e adolescentes com SM (Tabela 1).

Um dos primeiros estudos analisando a SM em crianças foi realizado por Cook *et al.* em 2003 (D).<sup>10</sup> Utilizando dados

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

	Cook <i>et al.</i> <sup>10</sup>	De Ferranti <i>et al.</i> <sup>11</sup>	Weiss <i>et al.</i> <sup>18</sup>
<b>Três ou mais dos seguintes critérios</b>			
Adiposidade: CA ou IMC	CA ≥ 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.

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).<sup>19</sup> Além disso, os valores de referência para o perfil lipídico foram retirados do *National Cholesterol Education Report on Lipid Levels in Children* (D).<sup>15</sup>

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).<sup>16</sup> Os autores, no trabalho, defendem o uso da medida de CA em vez de outras medidas de obesidade, como o IMC, e afirmam ser a distribuição corporal de gordura um forte indicativo de correlação com risco cardiovascular.

A mesma população foi analisada por De Ferranti *et al.* em 2004,<sup>11</sup> mas foram usados critérios diferentes para definição de SM. 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)<sup>18</sup> 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).<sup>20</sup>

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).<sup>21</sup>

Em 2007, a IDF desenvolveu uma nova definição de SM para crianças (Quadro 1) (D),<sup>22</sup> na qual a população pediátrica foi dividida em grupos de acordo com a idade, pelo fato de haver diferenças de desenvolvimento entre crianças e adolescentes de 6 a 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.

A entidade sugere que a SM não deve ser diagnosticada em crianças com menos de 10 anos; no entanto, a redução de peso

**Quadro 1.** Definição de SM para crianças e adolescentes de acordo com a IDF.

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

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

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.<sup>23</sup> No adulto, os critérios não se baseiam em distribuição de percentis, mas, sim, em valores fixos. Assim, enquanto na criança é utilizado o ponto de corte de 90% para a CA, no adulto o valor fixo (102 cm para homens e 88 cm para mulheres, pelos critérios do NCEP/ATP-III) corresponderia a um percentil entre 75 e 90% para homens e 75% para mulheres. Dessa maneira, um indivíduo de 18 anos poderia ser classificado como tendo obesidade central na definição de adultos e como não tendo se fosse usada a classificação para crianças.

Em 2014, foi realizada uma análise de prevalência de SM com critérios sugeridos pelo estudo *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%.<sup>24</sup>

## 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, osteoartrite (OA) e dislipidemia entre mais de 16 mil participantes.<sup>25</sup> 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.<sup>26-28</sup>

**Quadro 2.** Critérios para diagnóstico de SM em adultos.

Parâmetros	NCEP	IDF 2006	OMS 1999
<b>Obrigatório</b>		CA ≥ 94 cm (homens) ou ≥ 80 cm (mulheres) 90 cm em homens asiáticos	Resistência a insulina (por <i>clamp</i> ), intolerância a glicose ou diabetes <i>mellitus</i>
<b>Número de anormalidades</b>	≥ 3 de	≥ 2 de	≥ 2 de
Glicose	≥ 100 mg/dL ou tratamento farmacológico	≥ 100 mg/dL) ou diagnóstico de diabetes	
HDL colesterol	< 40 mg/dL (homens); < 50 mg/dL (mulheres) <sup>§</sup>	< 40 mg/dL (homens); < 50 mg/dL (mulheres) <sup>§</sup>	* < 35 mg/dL (homens); < 40 mg/dL (mulheres)

Parâmetros	NCEP	IDF 2006	OMS 1999
Triglicérides	≥ (150 mg/dL) ou tratamento farmacológico <sup>§</sup>	≥ (150 mg/dL) ou tratamento farmacológico	Ou ≥ (150 mg/dL)
Obesidade	CA ≥ 102 cm (homens) ou ≥ 88 cm (mulheres)		RCQ > 0,9 (homens) ou > 0,85 (mulheres) ou IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>
Pressão arterial	≥ 130/85 mmHg ou tratamento farmacológico	≥ 130/85 mmHg ou tratamento farmacológico	≥ 140/90 mmHg

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.

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/m<sup>2</sup>), em comparação com aqueles com IMC normal.<sup>29-32</sup> 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.<sup>33</sup> 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.<sup>26-33</sup> 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.<sup>25-27</sup>

Foram publicadas também metanálises que demonstraram que a síndrome metabólica aumenta o risco de DCV (RR variando de 1,53 a 2,18) e mortalidade por todas as causas (RR 1,27 a 1,60).<sup>34-36</sup> O aumento do risco parece estar relacionado ao agrupamento de fatores de risco ou à resistência à insulina associada à síndrome metabólica, e não simplesmente à obesidade. Em um estudo da população de Framingham, pessoas obesas sem síndrome metabólica não tiveram um risco significativamente aumentado de diabetes ou DCV.<sup>37</sup> Pessoas obesas com a síndrome metabólica tiveram um aumento de 10 vezes no risco de diabetes e o dobro do risco de DCV em relação a pessoas com peso normal sem a síndrome metabólica. Pessoas com peso normal, com o diagnóstico de síndrome metabólica, segundo os critérios do ATP III, tiveram um risco quatro vezes maior de diabetes e três vezes maior de DCV. Em um estudo realizado com 211 homens e mulheres com obesidade moderada (IMC 30 a 35), aqueles com maior grau de resistência à insulina tiveram a maior pressão arterial, glicose em jejum e 2 horas após sobrecarga de glucose e menores concentrações de HDL, apesar dos níveis semelhantes de obesidade.<sup>38</sup>

Assim, nem todos os indivíduos moderadamente obesos têm o mesmo risco de desenvolver DCV ou diabetes; os riscos diferem em função da sensibilidade à insulina, com indivíduos obesos resistentes à insulina sob maior risco. O risco também pode estar relacionado à DCV subclínica subjacente (medida por eletrocardiografia [ECG], ecocardiografia, ultrassonografia de carótidas e pressão arterial de tornozelo-braquial) em indivíduos com síndrome metabólica.<sup>39</sup>

O risco de diabetes aumenta de acordo com o número de componentes da síndrome metabólica,<sup>40-42</sup> porém não está claro se isso acrescenta informações adicionais importantes.<sup>42,43</sup> Em um estudo de coorte prospectivo de 5.842 adultos australianos, a síndrome metabólica (definida pela OMS, ATP III, Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina [EGIR] ou pela *International Diabetes Federation* [IDF]) não foi superior à glicemia de jejum ou um modelo publicado de previsão de diabetes (incluindo idade, sexo, etnia, glicemia de jejum, pressão arterial sistólica, colesterol HDL, índice de massa corporal e história familiar) na identificação de indivíduos que desenvolveram diabetes.<sup>44</sup>

Outros estudos avaliaram a síndrome metabólica como um todo e sua associação com risco de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) e mortalidade.<sup>45-47</sup> O mais recente deles<sup>47</sup> foi uma meta-análise de 87 estudos usando várias definições da síndrome metabólica. A síndrome metabólica foi associada a um risco aumentado de ASCVD (RR, 2,35), mortalidade por ASCVD (RR, 2,40), mortalidade por todas as causas (RR, 1,58), infarto agudo do miocárdio (RR, 1,99) e acidente vascular cerebral (RR, 2,27). Muito pouca diferença de risco foi encontrada entre cada uma das definições comumente usadas da síndrome metabólica. Quando os resultados foram avaliados na ausência de DM2, a síndrome metabólica foi ainda associada a um alto risco de mortalidade por ASCVD. O valor prognóstico para ASCVD quando se adiciona T2DM a outros elementos da síndrome metabólica permanece um assunto de debate e precisa de mais estudos. Além disso, mais pesquisas são necessárias para determinar se o valor prognóstico da síndrome metabólica excede a soma dos seus componentes individuais.

Uma nova diretriz foi publicada recentemente pela Sociedade Americana de Endocrinologia abordando prevenção primária de ASCVD e DM2 em pacientes em risco metabólico.<sup>48</sup>

As principais novidades desta diretriz são as seguintes:

1. Esta diretriz é focada em medidas para identificar e reduzir o risco de ASCVD e DM2, em vez de definir a síndrome metabólica como uma entidade clínica.

2. Esta diretriz é mais focada em adultos entre 40 e 75 anos de idade, para os quais existe uma maior qualidade de evidência do que para outras faixas etárias, resultando assim no maior impacto.

3. A medição de hemoglobina glicada (HbA1c) é incluída como uma medida da glicemia na definição de risco metabólico.

4. Para indivíduos com pré-diabetes, a frequência de rastreamento recomendada para diabetes é aumentada para pelo menos uma vez ao ano.

5. Pré-diabetes é descrito de forma mais ampla e de várias maneiras para incluir definições de diferentes organizações em diferentes países.

6. Metas de tratamento do colesterol são expressas como valores absolutos e reduções percentuais.

7. Passou-se a utilizar a calculadora de risco da *American Heart Association* (AHA) e Colégio Americano de Cardiologia (ACC).

8. As definições de risco ASCVD alto (> 7%) e moderado (5% a 7,5%) em 10 anos, calculadas com pontuação de risco, mudaram desde a diretriz anterior, com o uso mais intensivo de agentes hipolipemiantes. As diretrizes anteriores definiram risco moderado como 10% de risco de 10 anos para ASCVD.

9. Níveis mais baixos de pressão arterial (PA) são identificados como alvos da terapia para reduzir o ASCVD. A meta de 140/90 mm Hg foi reduzida para 130/80 mmHg.

10. A recomendação para o tratamento com aspirina nessa população foi eliminada devido à falta de evidências suficientes para seu benefício.

11. As recomendações dietéticas e de exercícios foram atualizadas para corresponder aos dados de pesquisa mais recentes.

A SM representa, portanto, 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 colesterol. Numerosos estudos prospectivos observacionais indicaram que a circunferência da cintura e a relação cintura quadril são melhores medidas da obesidade central e são melhores preditores de risco para ASCVD e diabetes do que peso e IMC.<sup>49</sup>

No Quadro 2 estão resumidos os critérios mais utilizados para o seu diagnóstico.

Em pacientes identificados como tendo a síndrome metabólica, a intervenção agressiva no estilo de vida (redução de peso, atividade física) é necessária para reduzir os riscos de diabetes tipo 2 e DCV. A avaliação do risco de 10 anos para DCV, usando um algoritmo de avaliação de risco, como o Escore de Risco de Framingham ou a Avaliação do Risco Coronariano Sistemático (SCORE), é útil para direcionar indivíduos para intervenção médica para baixar a pressão arterial e colesterol.<sup>40</sup>

Os profissionais de saúde devem avaliar os indivíduos quanto ao risco metabólico nas consultas clínicas de rotina. As diretrizes clínicas da Endocrine Society sugerem avaliação em intervalos de três anos em indivíduos com um ou dois fatores de risco.<sup>48</sup> Indivíduos com pré-diabetes devem ser revistos anualmente.

A avaliação deve incluir a medida da pressão arterial, circunferência da cintura, perfil lipídico, glicemia de jejum e hemoglobina glicada.

**Quadro 3.** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A síndrome metabólica representa um grupo de fatores de risco, que incluem obesidade abdominal combinada com elevação da pressão arterial, glicemia aumentada e dislipidemia (aumento de triglicérides e níveis baixos de HDL).	D
A síndrome metabólica está associada a um risco aumentado de diabetes, doença vascular e mortalidade.	C
Não existe homogeneidade dos critérios de diagnóstico da síndrome metabólica.	C
Para estabelecer o risco metabólico na população geral, recomenda-se que os médicos meçam a circunferência da cintura como parte rotineira do exame clínico.	A
Os profissionais de saúde devem avaliar os indivíduos quanto ao risco metabólico nas consultas clínicas de rotina. As diretrizes clínicas da Endocrine Society sugerem avaliação em intervalos de três anos em indivíduos com um ou dois fatores de risco. Indivíduos com pré diabetes devem ser revistos anualmente.	D
A principal implicação clínica da síndrome metabólica é identificar indivíduos que necessitam modificar agressivamente o seu estilo de vida.	D
Não foi demonstrado que em indivíduos com síndrome metabólica o risco cardiovascular seja maior do que a soma do risco isolado de seus componentes.	B
Não foi demonstrado que em indivíduos com síndrome metabólica o risco para o desenvolvimento de diabetes seja maior do que a soma dos riscos isolados de seus componentes.	B
O aumento global de prevalência de obesidade em crianças e adolescente resulta em maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 e dislipidemia.	A
Os critérios para definir síndrome metabólica na infância e adolescência não são específicos para esta faixa etária.	D

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.



## 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 cardiome-tabolic risks. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(8):576-82.
4. Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syn-drome 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-al-coholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adoles-cents: 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 car-diovascular 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 Pe-diatr.* 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 syn-drome? *Arch Physiol Biochem.* 2008;114(4):237-43.
10. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Pre-valence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Exa-mination 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 Nu-trition 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 Educa-tion Program Adult Treatment Panel III definitions of metabo-lic 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 dif-ferent 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 classifi-cation of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diag-nosis 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, Ye-ckel 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 mea-sures 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-den-sity 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 He-nauw S et al. Metabolic syndrome in young children: defi-nitions 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, Bou-chard C, Carlsson B et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascu-lar 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, We-del 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 In-tern 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 dis-ease 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. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1769-78.
35. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006 Oct;119(10):812-9.
36. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 30;49(4):403-14.
37. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2906-12.
38. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 9;167(7):642-8.
39. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF, Meigs JB, Keyes MJ, O'Donnell CJ, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes*. 2007 Jun;56(6):1718-26.
40. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004 Feb 3;109(4):551-6,
41. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1790-4.
42. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008 Sep;31(9):1898-904.
43. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Hafner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2676-81. Erratum in: *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):238.
44. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn TA, Colagiuri S, Tonkin AM, Shaw JE. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study. *J Intern Med*. 2008 Aug;264(2):177-86.
45. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4): 403-414.
46. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119(10): 812-819.
47. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-1132.
48. Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, Hivert MF, Horton ES, Kalyani RR, Murad MH, Vergès BL. Primary Prevention of ASCVD and T2DM in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 31. pii: jc.2019-01338. Diretrizes para Pacientes com Risco Metabólico *J Clin Endocrinol Metab*, setembro de 2019, 104 (9): 1-47.
49. Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2322-5.

# 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.<sup>1</sup>

## Epidemiologia

A verdadeira extensão do DM2 na adolescência ainda é motivo de estudo.<sup>2</sup> Nos Estados Unidos, o DM2 chega a ser responsável por 10 a 50% dos casos de diabetes juvenil de início recente<sup>3,4</sup> e por mais da metade dos novos casos em grupos étnicos minoritários.<sup>5</sup> Em alguns estados americanos houve um 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.<sup>6</sup> Chama a atenção também o fato de o DM2 ter sido relatado, mesmo que mais raramente, em crianças com idade cronológica abaixo de 10 anos, o que torna importante considerar o DM2 no diagnóstico diferencial para pacientes com diabetes também nesta faixa etária.<sup>7</sup>

Na Europa, no entanto, o DM2 ainda é 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.<sup>8</sup>

Dados sobre a prevalência de DM2 no Reino Unido encontraram 2,9 casos a cada 100 mil crianças menores de 16 anos,<sup>9</sup> e apenas sete adolescentes com a doença foram diagnosticados na Dinamarca.<sup>10</sup>

Existem poucos relatos sobre DM2 em indivíduos jovens fora dos Estados Unidos e da Europa;<sup>2</sup> 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;<sup>11</sup> em outros locais da Ásia, a prevalência de DM2 de início precoce também vem crescendo 2 a 3% com início antes dos 20 anos.<sup>12,13</sup>

No Brasil, recentemente, importante levantamento mostrou que 8,4% dos adolescentes estão obesos<sup>14</sup> e 20% deles têm diagnóstico de síndrome metabólica.<sup>15</sup> Este estudo “ERICA” (Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes) avaliou uma população de 37.854 escolares, com idade cronológica média de 14,6 (1,6 desvios-padrão); na qual 60% dos jovens eram do sexo feminino, 48% relataram cor de pele marrom,

sendo 77,8% de escolas públicas e 95,6% provenientes de áreas urbanas. Foi desenhado para avaliar a prevalência de fatores de risco cardiovasculares em jovens entre 12 e 17 anos e reportou de maneira inédita a prevalência de DM2 e pré-diabetes em jovens brasileiros de 3,3% (95% CI 2,9-3,7) e 22,0% (95% CI 20,6-23,4), respectivamente.<sup>16</sup> Os critérios diagnósticos neste estudo populacional transversal foram baseados em valores de glicemia de jejum e HbA1C, segundo critérios recomendados pela ADA.<sup>17</sup>

## Fisiopatologia

Assim como em adultos, o DM2 em jovens caracteriza-se por falência das células  $\beta$ , resistência hepática à insulina e alteração nas incretinas e na função da célula  $\beta$ , com aumento da produção hepática de glicose, da filtração renal e da lipólise (A).<sup>18</sup>

Há evidências de uma exagerada insensibilidade à insulina e de uma rápida deterioração da função das células  $\beta$  em adolescentes com DM2 (A).<sup>19</sup> Os jovens têm resistência insulínica severa, com maior perda da capacidade de estímulo de secreção de insulina pela glicose, e consequente declínio da função da célula  $\beta$ , duas a quatro vezes mais rápida que a descrita em adultos.<sup>19</sup> Estima-se que a função da célula  $\beta$  caia de 20 a 30% ao ano,<sup>20</sup> enquanto ocorre, paralelamente, mudança na sensibilidade à insulina. Essa rápida disfunção da célula  $\beta$  provavelmente explica a falha precoce da metformina como monoterapia em adolescentes, quando em comparação com a evolução de pacientes adultos.<sup>21</sup>

A expressão da resistência à insulina (RI) relaciona-se com vários fatores: presença de hiperinsulinemia em parentes de primeiro grau, sem diabetes, de pacientes com DM2 (fatores genéticos) (C);<sup>22</sup> sensibilidade à insulina 30% menor em afro-americanos do que em caucasianos (fatores étnicos explicam a maior prevalência de DM2 nos grupos minoritários) (C);<sup>23</sup> 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);<sup>24</sup> presença de níveis aumentados de insulina de jejum e resposta exagerada da insulina à glicose endovenosa (obesidade) (A);<sup>25</sup> e, finalmente, presença de baixo peso ao nascer, o que aumenta em sete vezes o risco de RI na vida adulta.

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).<sup>26</sup>

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).<sup>27</sup>

## 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 de 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.<sup>28</sup>

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, história familiar de 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).<sup>29</sup>

Cerca de 33% dos pacientes podem apresentar cetonúria ao diagnóstico, enquanto 5 a 25% podem evoluir para cetoacidose. Nesses casos, o diagnóstico diferencial de DM1 pode ser realizado pela história clínica, durante a evolução da doença, à medida que a necessidade diária de insulina diminui além do esperado, no “período de lua de mel” habitual, ou pela mensuração de autoanticorpos contra o pâncreas (D).<sup>29</sup>

A obesidade, conforme exposto, apresenta-se de modo constante em jovens com DM2. Aproximadamente 70 a 90% deles são obesos, e 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.<sup>29</sup>

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).<sup>30</sup> 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).<sup>31</sup>

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).<sup>32</sup>

No estudo ERICA,<sup>15</sup> foi encontrada uma correlação linear com circunferência abdominal, LDL-colesterol e triglicérides elevados em ambos os grupos com pré-diabetes e

DM2, assim como um maior valor de índice de massa corporal (IMC), comparados com crianças saudáveis. DM2 foi também mais prevalente em adolescentes provenientes de áreas urbanas, escolas públicas e com o hábito de não ingerir café da manhã.<sup>15</sup>

## 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.<sup>29</sup>

Indivíduos com diabetes do tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*), juvenil de início tardio, devem ser diferenciados 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).<sup>33</sup>

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 ao grupo étnico de risco tenham diabetes do tipo 1. Quando da presença de obesidade, outros testes podem ser necessários, como determinação do peptídeo C de jejum e dosagem de autoanticorpos contra células  $\beta$ . Em jovens com DM 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  $\beta$ .

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).<sup>34</sup>

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.<sup>30,32,34</sup> No estudo *SEARCH for Diabetes in Youth Study (SEARCH Study)*, a avaliação de indivíduos com diabetes e menos de 20 anos de idade revelou positividade para anti-GAD em 66% dos pacientes com DM1 e em 22% daqueles com suspeita de DM2.<sup>35</sup>

A frequência de autoanticorpos contra células  $\beta$  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.<sup>35</sup>



Após criteriosa associação de dados clínicos e laboratoriais, os casos duvidosos, sobretudo aqueles com cetoadicose inicial, devem ser submetidos a uma pesquisa para avaliação da função da célula  $\beta$ , pela dosagem do peptídeo C, e para detecção de marcadores do processo autoimune, pela pesquisa de autoanticorpos, anti-ilhota, anti-GAD, anti-IA2, anti-insulina e anti-ZTN8.<sup>34</sup>

A implantação de exames de rotina para diagnóstico de DM2 em jovens não é recomendada,<sup>34</sup> 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).<sup>34</sup>

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.<sup>17</sup> O TTOG tem baixa reprodutibilidade em adolescentes, com concordância entre testes menor que 30%.<sup>36</sup> Embora o critério de HbA1c seja aceito pelo ADA para diagnóstico de diabetes em adultos, este critério continua controverso, pois identifica uma população que não se sobrepõe inteiramente aos critérios de jejum e teste de tolerância a glicose em adultos. Contudo, a HbA1c  $\geq 6,5\%$  prediz o risco de retinopatia em adultos assim como a glicemia. Deve-se ter critério ao considerar a HbA1c para o diagnóstico devido à sua correlação variada com a glicemia, em etnias e raças diferentes. Contudo, ela parece ter uma boa consistência individual.

## 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.<sup>37</sup>

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).<sup>37-41</sup>

Dados do estudo TODAY sugerem que a piora da microalbuminúria ocorre independentemente do tipo de tratamento.<sup>39</sup>

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.<sup>38,39,42</sup>

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.<sup>27</sup> 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.<sup>40</sup>

Com relação à retinopatia, o estudo TODAY<sup>41</sup> 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.<sup>43</sup>

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.<sup>35</sup> 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.<sup>39,44</sup>

Ainda, a qualidade de vida parece ser afetada em adolescentes com DM2, mais do que em pacientes com DM1;<sup>45</sup> IMC elevado e maior número de comorbidades também estão correlacionados com a pior qualidade de vida.<sup>46</sup>

Esses resultados, portanto, reforçam as recomendações sobre a realização de *screening* para pesquisa de comorbidades logo ao diagnóstico de DM2 em jovens.<sup>42</sup>

Recomendações para triagem e acompanhamento de comorbidades:<sup>47</sup>

1. Relação albumina-creatinina (RAC) deve ser obtida ao diagnóstico e anualmente:

- RAC > 30 mg/g de creatinina deve ser confirmada em mais 2 ou 3 coletas
- Confirmada RAC > 30 mg/g de creatinina e pressão arterial elevada, ou RAC > 300 mg/g independente da pressão arterial, indicar inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina e titular até normalização da pressão arterial (A)
- Considerar causas não relacionadas ao diabetes se RAC > 300 mg/g (encaminhar ao especialista)

2. Monitorização da pressão arterial a cada visita de acordo com as recomendações específicas para crianças (A)

- Pressão elevada deve ser confirmada em medida de dois dias diferentes
  - a) Pressão elevada: média sistólica ou diastólica acima do 95º percentil para idade, sexo, estatura.
  - b) Pressão normal se entre 90º e < 95º percentis
  - c) Tratamento: perda de peso, diminuir sal da dieta e aumentar atividade física (E)
  - d) Pressão alterada após 6 meses de tratamento conservador: iniciar inibidor da ECA para tentar manter pressão abaixo do percentil 90 (A)
  - e) Intolerância ao inibidor da ECA tentar bloqueador de canal de cálcio, ou diurético (E)
  - f) Pode ser necessária combinação de terapia caso a pressão arterial não normalize com monoterapia (E)

3. Monitorização de lípides: imediatamente após controle glicêmico ou após 3 meses do início do tratamento medicamentoso, repetindo anualmente. *Screening* inicial não necessita de jejum (B).

- a) Colesterol:
  - LDL colesterol < 100 mg/dL
  - HDL colesterol > 35 mg/dL
  - Triglicérides < 150 mg/dL
- b) LDL elevado: melhorar controle glicêmico e recomendações de dieta mais rígida.



- Repetir perfil lipídico em jejum após 6 meses;
- LDL mantido acima de 130 mg/dL: iniciar medicação (estatina) com meta inicial de manter abaixo de 130, idealmente abaixo de 100 mg/dL. Sempre afastar risco de gravidez antes de iniciar estatina.

c) Triglicérides:

- Triglicérides > 400 mg/dL (jejum) ou > 1.000 mg/dL sem jejum iniciar fibrato, para manter meta abaixo de 400 mg/dL em jejum, diminuindo risco de pancreatite (C).

d) Retina: realizar avaliação ao diagnóstico e anualmente.

e) Avaliação de hepatite não alcoólica: dosar enzimas hepáticas ao diagnóstico e anualmente (A). Encaminhar ao hepatologista caso enzimas permaneçam alteradas por mais de três meses apesar de perda de peso (E).

f) Questionar e acompanhar: irregularidade menstrual, sintomas de hiperandrogenismo, depressão, ansiedade, transtornos alimentares ao diagnóstico e regularmente (E).

g) Questionar ao diagnóstico e regularmente sobre hábitos de tabagismo e uso de álcool, para tentar desestimular tais hábitos (A).

## Tratamento

O tratamento atual do DM2 no jovem preconiza a entrada de farmacoterapia (metformina) desde o início, juntamente com modificações no estilo de vida.

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.<sup>42</sup>

Em pacientes com DM2, contudo, o tratamento deve priorizar a mudança do estilo de vida, com o objetivo de promover redução e controle de peso, através da instituição de atividade física e diminuição de hábitos sedentários, associados 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.<sup>48</sup>

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).<sup>42</sup>

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)<sup>49</sup> e redução significativa do IMC. Inclusive, observa-se que o controle do peso na idade pediátrica é um problema do complexo familiar (C).<sup>50</sup>

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 in-*

*sulin resistance*, HOMA IR), com influência positiva, ainda, no percentual de gordura corporal e no escore-Z IMC (A).<sup>51</sup>

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).<sup>42,48</sup> 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  $\beta$  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).<sup>52</sup>

A metformina mostrou-se segura e efetiva no tratamento do DM2 pediátrico (A),<sup>53</sup> 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 dificuldade de manter a perda de peso e piora da HbA1c após 1 a 2 anos de terapia (C) (54), sendo comum a necessidade de associação precoce de insulina (B).<sup>55</sup>

Mesmo pacientes em uso de metformina em combinação com insulino terapia podem apresentar aumento progressivo da HbA1c no primeiro ano de tratamento (B).<sup>56</sup>

O estudo TODAY avaliou diferentes combinações da terapia com metformina em adolescentes com DM2.<sup>21</sup> Nele, o tratamento com metformina em monoterapia (dose de 500 a 1.000 mg, duas vezes ao dia) foi comparado com metformina + rosiglitazona e metformina + MEV. O desfecho foi caracterizado por valor de HbA1c persistentemente > 8%, por período maior que 6 meses, ou por descompensação metabólica persistente. 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%.<sup>21</sup>

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).<sup>21</sup>

De qualquer modo, preocupações quanto a resultados negativos observados no uso de tiazolidinedionas em adultos têm limitado a sua utilização em pediatria (C).<sup>57</sup>

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).<sup>58</sup>

Até junho de 2019, metformina e insulina eram as medicações liberadas oficialmente para o tratamento do DM2 em adolescentes.<sup>42,48</sup> Contudo, recente revisão da ADA sugere um novo esquema de introdução de insulina basal associada à metformina, já ao diagnóstico caso a A1c esteja > 8,5%. A dose inicial de metformina deve ser de 1 grama, sendo titulada conforme tolerabilidade até 2.000 g/dia. Em caso de cetoacidose ou síndrome hiperosmolar hiperglicêmica, a introdução de insulina é mandatória.<sup>59</sup>

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).<sup>47</sup>

Em junho de 2019 o FDA aprovou o uso de agonistas do GLP1 para adolescentes, baseado em recente publicação. Trata-se de estudo duplo-cego, randomizado, com agonista de GLP1 (liraglutida) contra placebo, realizado em pacientes com DM2 com idade cronológica entre 10 e 17 anos. Foram incluídos pacientes com obesidade (IMC > P85), HbA1c entre 7 e 11%, em tratamento com dieta e exercício e pacientes com HbA1c entre 6,5 e 11% em tratamento com metformina, com ou sem insulina. Os objetivos primário e secundário, respectivamente mudança na HbA1c e na glicemia de jejum, foram avaliados após 26 e 52 semanas. O número de pacientes avaliado foi de 134, idade cronológica média de 14,6 anos (66 com liraglutida -1,8 mg/dia e 68 no grupo placebo). A HbA1c diminuiu 0,64% no grupo com liraglutida nas primeiras 26 semanas e aumentou 0,42% no grupo placebo, uma diferença estimada de -1,06% entre os dois grupos, que aumentou para

-1,3% na reavaliação com 52 semanas. A glicemia de jejum diminuiu nos dois tempos avaliados no grupo da liraglutida e aumentou no grupo placebo.

O número de pacientes que relatou efeitos adversos foi similar em ambos – 56 (84,8%) e 55 (80,9%) respectivamente para liraglutida e placebo, contudo a frequência de adversos gastrointestinais foi maior no grupo da liraglutida. A conclusão do estudo foi que o uso de liraglutida (dose de 1,8 mg/dia) com metformina ou insulina basal foi efetivo em melhorar o controle glicêmico em crianças, comparado com placebo, contudo com maior frequência de efeitos adversos gastrointestinais.<sup>60</sup> A cirurgia bariátrica pode ser considerada em adolescentes obesos com comorbidades associadas, incluindo DM2, principalmente naqueles onde houve falha terapêutica.<sup>47</sup> Resultados recentes de grandes centros de cirurgia bariátrica pediátrica norte-americanos demonstraram remissão do DM2 e outras comorbidades em quase todos os jovens, atingindo metas de HbA1c superiores às observadas com terapia médica.<sup>61,62</sup>

Atualmente, a cirurgia metabólica é considerada para adolescentes com DM2 e IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> que apresentam glicemia e/ou comorbidades não controladas, apesar do estilo de vida e tratamento farmacológico. Embora as taxas de morbidade e mortalidade em adultos tenham diminuído nos últimos 5 anos, esse tratamento deve ser realizado apenas em centros de excelência, com um programa de coleta de dados de apoio e resultados cirúrgico, nutricional, comportamental e médico estabelecido e experiente.<sup>47</sup>

A entrada da liraglutida no arsenal terapêutico aprovado para DM2 no jovem, através da aprovação pelo FDA, deve modificar o algoritmo do tratamento. Como esta liberação ocorreu há apenas poucas semanas, nenhuma sociedade teve tempo para atualizar seus *guidelines*. A SBD, pela oportunidade de estar lançando sua atualização de 2019 logo após a aprovação, elabora aqui uma proposta inicial de algoritmo de tratamento considerando a possibilidade de uso da liraglutida para jovens com DM2.

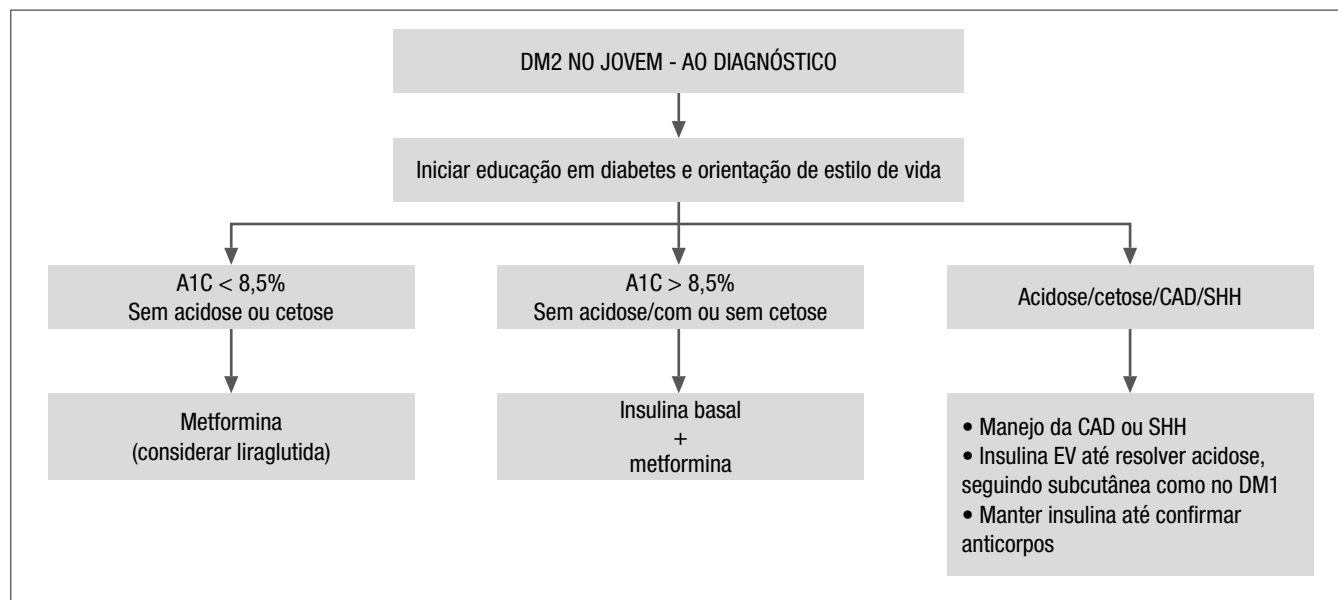
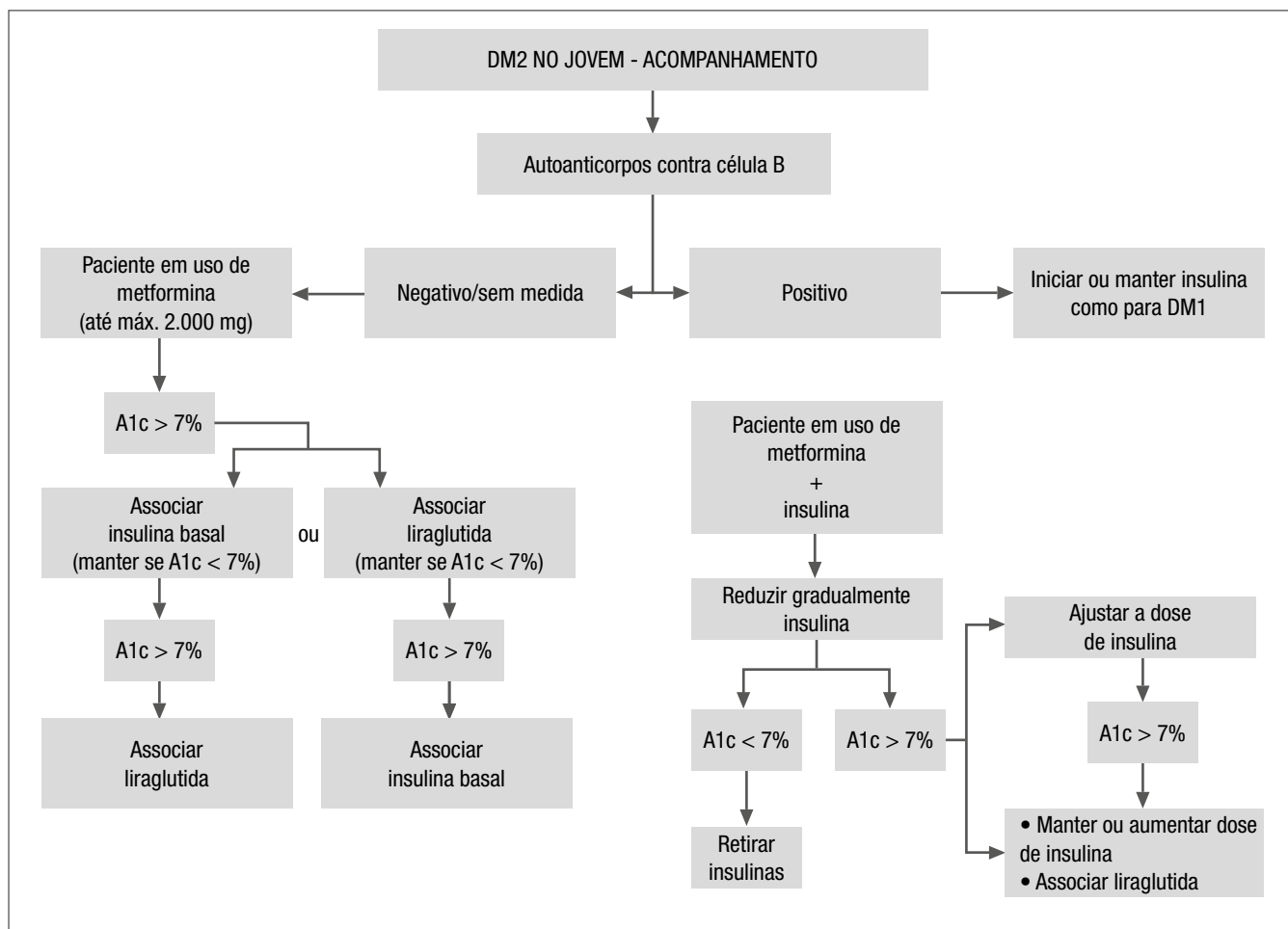


Figura 1. Abordagem inicial do tratamento de jovens com DM2.



**Figura 2.** Seguimento do tratamento de jovens com DM2.

Metformina – iniciar com 1 g e aumentar até 2 g ao dia, de acordo com a necessidade, para manter meta de A1c < 7,0%

Liraglutida – iniciar com 0,6 mg e aumentar até 1,8 mg, de acordo com a necessidade, para manter meta de A1c < 7,0%

Insulina – Insulina basal (NPH, detemir, glargina ou degludeca). Iniciar com

CAD – Cetoacidose diabética

SHH – Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica

## 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. Liraglutida é o novo agente aprovado pelo FDA, ainda não pela Anvisa, para essa faixa etária.

## Resumo e recomendações

**Prevalência:** apesar do aumento do número de casos, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ainda é raro sendo mais associado a populações específicas e consideradas de risco. Contudo, recente estudo em escolares brasileiros mostrou uma prevalência de DM2 e prediabetes de 3,3% (95% CI 2,9-3,7) e 22,0% (95% CI 20,6-23,4), respectivamente, fato que mostra que talvez esta ainda seja uma patologia subdiagnosticada.

**Grupos de risco elevado:** pacientes de determinadas etnias (negros, asiáticos, hispânicos e índios), sexo feminino (com antecedente familiar positivo para DM2) e obesidade, principalmente jovens acima de 10 anos ou que já tenham iniciado puberdade.

**Fisiopatologia:** comprometimento tanto da sensibilidade insulínica como da função da célula  $\beta$ , 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): os mesmos dos outros tipos de diabetes.**

**Tratamento:** mudança do estilo de vida em combinação com uso de metformina ainda é o tratamento inicialmente recomendado. A falha da monoterapia pode, contudo, ser rápida, e pacientes com HbA1c > 8,5% já devem associar insulina basal juntamente com a introdução da metformina.

A associação de liraglutida já comprovou ser eficaz e deve ser considerada para uso em pacientes ao diagnóstico, na falha terapêutica com metformina ou associada à insulina em pacientes fora da meta.

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

## Referências bibliográficas

- Pinhas-Hamiel 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 der 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.
- Liese AD, D'Agostino RB, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, 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.
- Hutchins J, Barajas RA, Hale D, Escaname E, Lynch J. Type 2 diabetes in a 5-year-old and single center experience of type 2 diabetes in youth under 10. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):674-7.
- College R, Health. oPaC. National Paediatric Diabetes Audit 2014-15. London; 2016.
- 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.
- 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, Sobrepna 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.
- Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschner MC, Abreu GeA, Barufaldi LA, et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1:9s.
- Kuschner MC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu GeA, et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1:11s.
- Telo GH, Cureau FV, Szklo M, Bloch KV, Schaan BD. Prevalence of type 2 diabetes among adolescents in Brazil: Findings from Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA). *Pediatr Diabetes*. 2019;20(4):389-96.
- Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
- 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.
- Group TS. Effects of metformin, metformin plus rosiglitazone, and metformin plus lifestyle on insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in TODAY. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1749-57.
- Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, 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 S, 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-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widén E, Schalin C, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1989;321(6):337-43.
- Pinhas-Hamiel 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.
- Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999;22(2):345-54.
- Magge SN, Stettler N, Jawad AF, Levitt Katz LE. Increased prevalence of abnormal glucose tolerance among obese siblings of children with type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2009;154(4):562-6.e1.
- Type 2 diabetes in children and adolescents. *American Diabetes Association. Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):671-80.
- 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.

30. Stuart CA, Gillkison CR, 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.
31. Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children--an emerging problem. *Diabet Med*. 2000;17(12):867-71.
32. 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.
33. 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.
34. Katzefz HL, Savage PJ, 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.
35. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297(24):2716-24.
36. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4231-7.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Mayer-Davis EJ, Ma B, Lawson A, D'Agostino RB, 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.
41. Group TS. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1772-4.
42. 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.
43. Mayer-Davis EJ, Davis C, Saadine J, D'Agostino RB, 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:28-46.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002;25(1):89-94.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Gottschalk M, Danne T, Vlajnic 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.
59. Children and adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2019 [Internet]. 2019.
60. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019.
61. Inge TH, Jenkins TM, Xanthakos SA, Dixon JB, Daniels SR, Zeller MH, et al. Long-term outcomes of bariatric surgery in adolescents with severe obesity (FABS-5+): a prospective follow-up analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(3):165-73.
62. Stefater MA, Inge TH. Bariatric Surgery for Adolescents with Type 2 Diabetes: an Emerging Therapeutic Strategy. *Curr Diab Rep*. 2017;17(8):62.





## **PARTE 3**

---

### Monitoramento da glicemia



# Métodos para avaliação do controle glicêmico

## Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico complexo, resultante da destruição imunomediada de células produtoras de insulina nas ilhotas de Langerhans (DM1) ou da combinação de resistência à insulina e deficiência relativa de insulina (DM2). Ambos os tipos estão associados a complicações graves consequentes das flutuações agudas da glicemia e da hiperglicemia crônica, característicos da doença. As complicações decorrentes do descontrole glicêmico (disglicemia) são representadas pelas doenças macrovasculares e microvasculares e, quando presentes, contribuem para o aumento da mortalidade, redução da qualidade de vida e aumento dos custos no tratamento da doença.<sup>1-3</sup>

A disglicemia cria um ambiente metabólico anormal em vários tipos de células, levando à reprogramação gênica, intracelular e tecidual, que favorece um ambiente inflamatório, com subsequente complicação intravascular em pacientes com diabetes.<sup>4</sup> Entre várias propostas teóricas da fisiopatologia da lesão de órgãos-alvo (vasos, rins, coração, olhos e sistema neurológico) no DM, recebe destaque a teoria da memória metabólica. Acredita-se que, em condições de disglicemia, produtos finais de glicação atuam em receptores do tipo RAGE, em células de órgãos-alvo, resultando na ativação do estresse oxidativo intracelular, que levaria à modulação epigenética, com a ativação de genes pró-inflamatórios. Esse fenômeno estaria associado à alteração metabólica celular em vários sistemas, incluindo a imunidade adaptativa.<sup>5</sup>

Como se observa, o tratamento do DM objetiva a prevenção das complicações da doença, avaliado por meio da obtenção de metas métricas relacionadas ao controle glicêmico, descritas ao longo deste texto.<sup>6</sup>

Os parâmetros associados ao controle glicêmico eram atribuídos à tríade composta por glicemia de jejum, glicemia pós-prandial (refletindo as flutuações agudas da glicemia) e hemoglobina (HbA1c, representando a hiperglicemia crônica).<sup>6</sup> No entanto, na última década, com a crescente disponibilização de novos dados, advindos do sistema de monitorização contínua de glicose (SMCG), a avaliação dos resultados glicêmicos no tratamento do DM1 e do DM2 sofreu questionamentos, avaliações e mudanças. Como consequência do SMCG, os relatórios clínicos apresentaram dados como perfil ambulatorial de glicose, estatísticas relacionadas às médias (glicose média, tempo no alvo), bem como marcadores relacionados à variabilidade glicêmica (coeficiente de variação, desvio-padrão). Esse avanço trouxe a necessidade de desen-

volver técnicas para a certificação e análise dessas métricas, a fim de aplicar em pesquisa científica e influenciar a prática clínica considerando indivíduos com DM.<sup>7</sup>

## Evolução dos métodos de avaliação do controle glicêmico

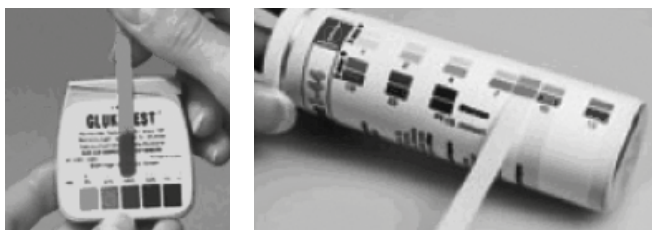
A evolução das ferramentas de controle da glicemia tem sido fundamental para alcançar um melhor ajuste do tratamento do DM, tornando-o mais preciso e individualizado e facilitando a tomada de decisões por parte dos profissionais e dos pacientes.<sup>8</sup>

O ano de 1921 foi um marco na história do tratamento do diabetes, quando o Dr. Frederick Banting manteve a sobrevivência de um cão com a doença nele injetando extrato de pâncreas caninos. James Collip purificou a insulina para uso em seres humanos, e em 1923 a Eli Lilly comercializou a primeira insulina, estando próximo da comemoração dos 100 anos de sua descoberta. Desde então, houve avanços com o uso de medidores de glicose para a avaliação do uso correto da insulina e o controle da doença. Em 1925, testes caseiros para a avaliação de glicosúria foram desenvolvidos, necessitando-se de 8 gotas de urina do paciente a serem misturadas em um tubo de ensaio com 6 mL de solução Benedict, substância que, após ebulição, modificava de cor: verde para glicosúria leve, amarela para moderada e vermelha/laranja para grave. O teste, chamado de *Benedict's test*, era limitado, pois não reagia a todos os tipos de açúcares e laboratórios. Progressos foram feitos a fim de aprimorar os exames de glicosúria; apresentam-se entre eles o Clinitest e o Gelatest, com reagentes adicionados ao *Benedict's test*. Posteriormente, desenvolveram-se testes de glicosúria avaliadas em fitas reagentes, como o Clinistix e o Combur-Test.

Em 1964, foi lançado o primeiro teste de avaliação de glicemia capilar, o Dextrostix, mas este ainda superestimava os valores glicêmicos quando comparado à glicemia basal. Esse método baseia-se em uma reação com reagentes de oxidase/peroxidase em uma membrana semipermeável externa que, quando em contato com o sangue, bloqueava glóbulos vermelhos e permitia que a glicose atravessasse a membrana. A reação apresentava uma cor que estimava a glicemia. O avanço do Dextrostix foi o Haemo-Glukotest (Figura 1), que pode ser usado até a data atual. Esses modelos serviram de base para os monitores de glicemia (MG) modernos.<sup>9</sup>

Desde então, houve avanços significativos nos métodos utilizados, com o desenvolvimento de testes que avaliam o

controle glicêmico em longo prazo, como a HbA1c,<sup>10-14</sup> assim como aqueles que detectam flutuações da glicemia ao longo do dia, como a automonitorização da glicemia capilar (AMGC) e o SMCG em líquido intersticial (SMCG), além do Sistema Flash de Monitorização da Glicose (*flash glucose monitoring*, SFMG), que, juntos, trouxeram inúmeras outras formas de avaliar os padrões de glicose no DM.



**Figura 1.** Representação de antigos modelos de monitorização da glicose: (A) Haemo-Glukotest; (B) método mais recente de análise de glicosúria.

Têm-se desenvolvido, também, diversos tipos de sensores de glicose não invasivos, sem o uso de sangue capilar ou intersticial. Entre eles, verificam-se os sensores de luz na polpa digital, que utilizam essa tecnologia para medir a glicemia nos dedos (como é feito nas oximetrias). Há ainda a tecnologia eletromagnética e a capacidade de calor, que estima a glicemia sanguínea por meio de dispositivos portáteis utilizados no lóbulo da orelha (GlucoTrack®). Outros tipos são sensores com nanopartículas em tatuagens, sensores que medem a glicose nos olhos (como se fossem lentes de contato), sensores de respiração, relógios que apresentam a glicemia por meio de sensores de iontoforese reversa (GlucoWatch® G2 Biographer) ou por espectroscopia de impedância (Pendra®).<sup>15</sup>

## Métodos e métricas de monitorização glicêmica

### Hemoglobina glicada como parâmetro de controle glicêmico

O DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) estabeleceu firmemente a direta relação entre a HbA1c e as complicações microvasculares. Desde então, os ensaios clínicos se concentram em alcançar a redução da HbA1c, como medida definitiva da eficácia de uma boa intervenção no DM. Em contrapartida, o estudo T1D Exchange demonstra, por meio da análise de banco de dados americanos, que apenas uma minoria de adultos e jovens com DM1 nos Estados Unidos atinge as metas da ADA (*American Diabetes Association*) para HbA1c.<sup>16</sup>

No Brasil, já existe a possibilidade de aferição da Hb1Ac por meio de testes *Point of Care* (POC),<sup>17</sup> pela coleta de uma pequena gota de sangue no local do atendimento, sem necessidade do jejum alimentar do indivíduo. Esse tipo de exame encontra-se bem estabelecido do ponto de vista técnico. A ADA, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e a *European Association for the Study of Diabetes*

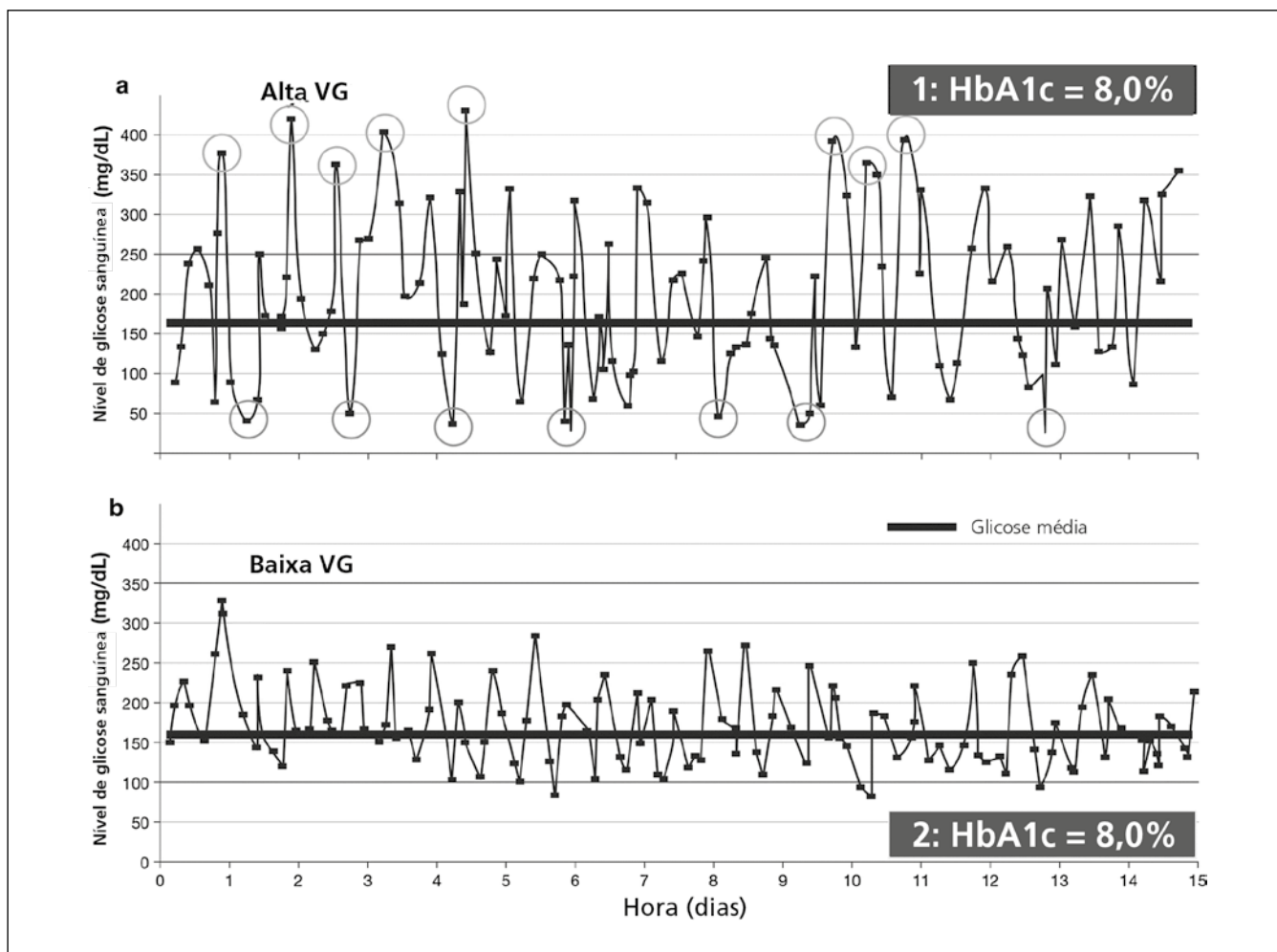
(EASD) já o consideram em seus *guidelines*.<sup>18</sup> Em algumas situações, o teste facilitaria a tomada de decisão no momento da consulta, sem a necessidade de aguardar semanas ou meses pelo resultado laboratorial, como lugares remotos, primeira consulta com paciente descompensado, hiperglicemia hospitalar, pronto-socorro, cirurgia de emergência em paciente com diabetes, *screening* de estudos clínicos, entre outras situações. Uma revisão sistemática e uma metanálise de 2017 comprovam a eficácia e a segurança desse método. É importante, nesse caso, a escolha do aparelho.

Entretanto, há de se lembrar que a HbA1c reflete a glicemia média sem considerar a variabilidade glicêmica (VG) e a hipoglicemia e tem limitações bastante conhecidas, como diferenças interindividuais devido a distúrbios de *turnover* dos glóbulos vermelhos (hemoglobinopatias, anemias, gestação e uremia) e insuficiência renal. Contudo, mesmo quando não há nenhuma condição conhecida que afete os glóbulos vermelhos se observa que existe uma ampla gama de variação nas concentrações médias de glicose, para um determinado nível de HbA1c, entre os indivíduos. Isso provavelmente se deve, em parte, à variação interindividual do tempo de vida das células vermelhas do sangue.<sup>19</sup> A limitação mais relevante é a falta de avaliação das flutuações glicêmicas e os registros de hipoglicemia.<sup>16</sup>

Sabe-se claramente que os indivíduos podem experimentar diferentes VG, com maior frequência de hipoglicemia e hiperglicemia, apesar da mesma média glicêmica, medida pela HbA1c. Isso, em geral, se traduz no conselho clínico de que a limitação mais temida de atingir alvos de HbA1c é a hipoglicemia, o que demanda a promulgação de diretrizes clínicas com alvos de HbA1c variados e a inclusão de outras métricas. A Figura 2 apresenta dois casos de flutuações glicêmicas diferentes com a mesma HbA1c em 15 dias. Apesar dessas limitações, a monitorização glicêmica por meio dos resultados de Hb1Ac permanece o padrão-ouro.<sup>16,18,20-22</sup>

Há de ser lembrado, ainda, que um estudo de intervenção conduzido por Wang *et al.* demonstrou que a HbA1c muito baixa não está associada à redução de eventos cardiovasculares e pode até ser um marcador de fragilidade, podendo, inclusive, estar associada a um aumento da mortalidade. A relação entre HbA1c e mortalidade por todas as causas tem se mostrado em forma de J, com eventos aumentados para HbA1c acima de 8% e abaixo de 6%.<sup>23,24</sup>

Com os avanços na tecnologia do diabetes, especialmente no que diz respeito à adoção de modernos dispositivos de SMCG, descritos a seguir, houve a apresentação de novos dados de glicose. Diante disso, um novo termo, “HbA1c estimada”, ou eA1C, começou a emergir. Trata-se da média dos valores de glicose (captados dos dados do SMCG) convertida em estimativa unitária e progressiva da porcentagem da HbA1c. Além disso, os valores dos dois padrões costumam ser semelhantes, mas, para um número significativo de pessoas com diabetes, eA1C e HbA1c geralmente não se alinham, gerando confusão. Diante dessa situação, a comunidade do diabetes<sup>20</sup> propôs que esse índice, baseado em glicemia média, deve ser identificado como um “indicador de controle de glicose” ou GMI (*glucose management indicator*).



**Figura 2.** Variabilidade glicêmica e hemoglobina glicada.

Adaptada de Kovatchev B; Cobelli C, 2016.<sup>22</sup>

## Automonitorização da glicemia capilar

A AMGC é efetuada 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, o glicosímetro. Após sofrer ação enzimática, há uma reação eletroquímica diretamente proporcional à concentração de glicose. A maioria dos glicosímetros utilizados quantifica glicose plasmática, e a faixa de medição vai de 10 a 600 mg/dL (dependendo da marca do monitor).

O desenvolvimento da AMGC revolucionou o manejo do DM.<sup>25</sup> Esse método é bastante útil na avaliação do controle glicêmico, de modo complementar à dosagem de HbA1c, permitindo aos próprios pacientes identificarem a glicemia capilar (GC) em diversos momentos do dia e corrijam rapidamente picos hiperglicêmicos ou episódios de hipoglicemia.

Atualmente, a AMGC é preconizada a 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.<sup>22</sup> 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 VG. Consideram-se adequados 14 dias para análise e predição dos próximos 30 dias.<sup>26</sup>

Para pacientes em tratamento intensivo, com múltiplas injeções de insulina ou sistema de infusão contínua, a AMGC deve ser feita no mínimo quatro vezes ao dia, geralmente antes e depois das refeições e ao deitar.<sup>27</sup> Nesses casos, a GC é essencial para a determinação da dose de insulina a ser usada antes de cada refeição.

A medição de sete GC 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 insulinoterapia intensiva do tipo basal-*bolus*,<sup>28</sup> a cada 3 ou 4 meses. Pacientes com DM2 em uso de esquemas menos agressivos de insulina geralmente podem necessitar de uma frequência menor de medidas por dia (duas ou três) do que aqueles em esquema basal-*bolus*.

## Indicações de uso conforme *guidelines*

Atualmente, a AMGC é preconizada a pacientes com todos os tipos de diabetes em uso de insulina. Ainda não há consenso sobre a utilização em pacientes com DM2 tratados apenas com antidiabéticos orais. Alguns recomendam seu uso em todos os casos, sugerindo que essa conduta pudesse 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.<sup>29</sup> A monitorização ocasional da GC após as refeições pode ser útil a pacientes que usam medicamentos atuantes na glicemia pós-prandial.<sup>30</sup>

Uma importante limitação da AMGC é a necessidade de obter 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 a diversos pacientes, e novos dispositivos que desprezam a gota de sangue para análise da glicose estão em desenvolvimento. Outra limitação da AMGC é que ela oferece padrões limitados da glicemia, quando em comparação ao SMCG (por exemplo, as setas de tendência), descritos a seguir.

## Sistema de monitorização contínua de glicose em líquido intersticial por meio de dispositivos

O SMCG é formado por aparelhos, minimamente invasivos, que registram e exibem o valor, a direção e a magnitude da alteração dos níveis de glicose intersticial, por meio de um sensor subcutâneo. Além disso, ele pode ser usado como ferramenta para prever as excursões de glicose iminentes (tanto hipoglicemia quanto hiperglicemia) e para avaliar a VG, informação que os medidores convencionais de glicose no sangue não fornecem.<sup>31,32</sup>

A riqueza de dados proporcionada pelo SMCG levou a comunidade do diabetes a interpretar “além da HbA1c” para avaliar o controle glicêmico tanto na prática clínica como em estudos de pesquisa. Ela é feita por meio da análise de um conjunto de métricas centradas no comportamento da glicose, mas não abandona a HbA1c, pois reconhece a sua relação bem documentada com as complicações micro e macrovasculares.<sup>33</sup> Num futuro próximo, os perfis de SMCG provavel-

mente serão integrados em diretrizes terapêuticas para o controle do diabetes, como parte dos parâmetros a serem levados em conta antes da escolha de uma estratégia terapêutica.<sup>24</sup> Os dispositivos de SMCG atualmente disponíveis consistem tipicamente em:

- 1 - Um sensor de glicose, com inserção subcutânea, que mede de modo contínuo os níveis de glicose intersticial.
- 2 - Um transmissor conectado (com ou sem fio) ao sensor.
- 3 - Um receptor exibindo dados de glicose.

A tecnologia desses sensores depende de uma abordagem eletroquímica que usa a enzima glicose oxidase (GOx). Os sensores são revestidos com GOx, que catalisa a oxidação da glicose em gliconolactona, produzindo O<sub>2</sub>, H<sup>+</sup> e elétrons. A concentração de glicose é, assim, correlacionada a um sinal elétrico transduzido para o transmissor. Esse sinal, por sua vez, é traduzido novamente em valores de glicose a serem exibidos no receptor. A maioria dos sistemas precisa ser calibrada com valores regulares de GC, para poder associar adequadamente os valores de glicose ao sinal elétrico. Apenas um sistema não requer calibração, pois é “calibrado na fábrica”, conhecido como SFMG.<sup>24</sup>

O tempo de vida de cada tipo de sensor está ligado à estabilidade subcutânea do GOx e à sua capacidade de catalisar a oxidação da glicose ao longo do tempo. As tecnologias não eletroquímicas também são desenvolvidas para o SMCG, mas atualmente não estão disponíveis na prática de rotina (métodos ópticos, de impedância, piezoelétricos, magnéticos).<sup>24</sup>

Os SMCG são classificados de acordo com a sua funcionalidade em exibir leituras de glicose intersticial transmitidas instantaneamente ou simplesmente em coletar dados, para leitura e análise retrospecífica.<sup>32,33</sup>

Os SMCG, chamados de “SMCG em tempo real” (tR-SMCG), “SMCG terapêutico” ou “SMCG pessoal”, são os dados de glicemia intersticial exibidos em tempo real ao paciente, em um dispositivo receptor ou diretamente na tela de uma bomba de insulina. São destinados a serem usados continuamente, em longo prazo, para melhorar o controle metabólico, graças à gestão do diabetes pelo próprio indivíduo.<sup>32,33</sup>

O “SMCG retrospectivo” (retro-SMCG), “SMCG de diagnóstico” ou “SMCG profissional” ou “SMCG cega”, é caracterizado pela faculdade em analisar os padrões glicêmicos registrados em memória, no período da vida média do sensor, de forma retrospectiva. São destinados para a análise, pelos profissionais de saúde, a fim de adequar o tratamento de acordo com os perfis de glicose.<sup>32,33</sup>

O valor teórico da retro-SMCG é claro, pois permite a melhor identificação de padrões glicêmicos e de flutuações hipo ou hiperglicêmicas previamente desconhecidas, em especial durante períodos pouco explorados pela automonitorização glicêmica domiciliar (AMGD), como os períodos noturno e pós-prandiais. Além disso, por meio da adaptação do regime de insulina, o retro-SMCG pode reduzir a incidência de episódios de hipoglicemia em pacientes com diabetes tipos 1 e 2.<sup>33-39</sup>

Os dois tipos principais de dispositivos SMCG atualmente no mercado, e apresentados na Figura 3, são os SMCG “clássicos”: Enlite®, Dexcom® (Dexcom), Eversense® (Senseonics); e o SFMG, representado pelo FreeStyle Libre® (Abbott).<sup>33-35</sup>





**Figura 3.** Interfaces de exibição de dados de monitorização contínua de glicose.

Adaptada de Gandrud LM *et al.*, 2007.<sup>35</sup>

## SMCG clássicos

O SMCG é capaz de fornecer 288 leituras de glicose intersticial em 24 horas, 72 vezes mais dados que os sistemas de GC. Um sensor subcutâneo mede a glicose intersticial a cada 10 segundos, em uma taxa que varia de 40 a 400 mg/dL, e os resultados são armazenados pela média dos valores obtidos a cada 5 minutos. 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. Os valores da glicemia registrados nos leitores apresentam um atraso de 10 a 15 minutos em relação à GC (*lag time*), em virtude da atualização dos algoritmos, e quando os valores glicêmicos se apresentam em valores discrepantes a comparação com a GC se faz necessária.<sup>32-35</sup>

O sensor Enlite® (da empresa Medtronic) apresenta dados de tempo real, como para análise retrospectiva. O dispositivo Guardian Connect® permite ao usuário receber atualizações de seu sensor diretamente em um aplicativo de *smartphone*. Esse sistema é indicado principalmente a pacientes em tratamento insulínico de injeção diária que desejam avaliar os dados retrospectivos de glicose, embora a monitorização de indivíduos internados também seja uma indicação. O iPro2® é o dispositivo do sensor Enlite®, dedicado ao retro-SMCG, que registra os dados do período de vida útil do sensor. O sensor Enlite® requer de duas a três calibrações por dia e tem a vida útil de 1 semana.<sup>37,39</sup>

O Dexcom® (da empresa Dexcom) é um sensor semelhante ao Enlite®, pois tem vida útil de 1 semana e também requer calibrações regulares, além de apresentar dados em tempo real como o retro-SMCG.<sup>37</sup> O Eversense® (da empresa Senseonics), por sua vez, é um sensor implantável, inserto subcutaneamente na parte superior do braço, com vida útil de 6

meses. Esse sistema requer um transmissor adesivo removível colado à pele, logo acima do sensor, trocado diariamente. Dados de glicose em tempo real são exibidos em um *smartphone*. Além disso, o transmissor pode vibrar em caso de baixo e alto valor de glicose.<sup>37</sup>

## SMCG modernos

### Sistema Flash de Monitorização da Glicose

No fim de 2014, foi lançado o FreeStyle Libre® (Abbott), o único sensor com SFGM no mercado europeu e posteriormente inserido no mercado brasileiro (2016). O SFGM caracteriza-se como uma “terceira” categoria de dispositivo para monitorização glicêmica, que não corresponde a um SMCG nem a um monitor convencional de glicose (MG) no sangue. Trata-se de um sensor de glicose que pretende ser um substituto das glicemias capilares (GC), uma vez que nele é desnecessária a punção dolorosa do dedo para a obtenção da gota de sangue necessária aos MG, como SMCG.<sup>37,38</sup>

Essa nova tecnologia utiliza glicose oxidase (como todos os outros) e o elemento ósmio como transmissor de eletricidade. Esse componente não utiliza oxigênio e pode ser calibrado uma única vez na fábrica, garantindo pelos 14 dias sem calibrações constantes pela GC.<sup>37,38</sup>

Para a leitura da glicemia, o paciente deve “escanear” ou passar o leitor por cima do sensor (que deve ser inserido na região posterior do braço). Não há alarmes, pois não é um sensor em tempo real. O sistema é resistente à água, mede a glicemia intersticial a cada minuto, mas acumula esses números a cada 15 minutos. Seu *lag time* é menor que o dos SMCG convencionais – 4,5 minutos. 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, sendo capaz de informar também dados de retro-SMCG, da memória dos últimos 14 dias, pelo dispositivo FreeStyle Libre Pro®. Os dados são apresentados ao usuário após registros do seu sensor FreeStyle Libre® com o leitor específico ou um *smartphone* compatível; dessa maneira, é necessária a participação ativa do usuário para a captação dos dados, diferentemente dos demais sensores apresentados.<sup>38,39</sup>

No leitor, o paciente pode verificar diversos dados em tempo real, retrospectivos das últimas 8 horas e preditivos futuros. Informações prospectivas são fornecidas pelas setas de tendência. As retrospectivas incluem “indicador de gerenciamento de glicose” (GMI, ou antiga HbA1c estimada) de 7, 14 e 30 dias anteriores, VG em formato de gráfico com registros de média de desvios-padrão, média de glicose, proporção de valores acima, abaixo ou na meta de 70 a 180 mg/dL (tempo no alvo), número e duração dos eventos hipoglicêmicos, número de escaneamentos e assim por diante.<sup>38-40</sup>

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). O AGP é o padrão-ouro de gráfico para a análise da média glicêmica, da VG (verificada pelo intervalo interquartil de 25° a 75°), dos riscos de hipoglicemia por horário do dia, dos níveis de glicose abaixo da meta inserida (quantidade de vezes e duração) e das glice-

mias antes e depois das refeições. Os dados fornecidos pelo AGP e pelo leitor, juntos, oferecem uma gama potencialmente esmagadora de métricas de glicose no sangue.<sup>37-40</sup> Atualmente, pode-se fazer o *download* dos dados do leitor ou do aplicativo para celular (para os escaneamentos – LibreLink®) em uma plataforma compartilhada entre pacientes e profissionais de saúde. Chama-se LibreView® e apresenta a possibilidade de análise de coeficiente de variabilidade e desvio-padrão e comparação com períodos anteriores (14, 30, 60 dias ou personalizados), inexistentes no *software* inicial.

Há situações com menor correlação entre a GC e intersticial: as primeiras 24 horas de uso do SFMG, em hipoglicemias e hiperglicemias, e quando mudanças rápidas de glicose ocorrem (período pós-prandial, exercícios). Nesses casos, é indicada a análise da GC pela AMGC, dando preferência para este último dado.<sup>41</sup>

Estudos recentes demonstram a eficácia e a segurança do uso dessa tecnologia em indivíduos adultos com DM1 e DM2. Estão descritas no Quadro 1, em casos especiais como crianças de 4 a 17 anos (*Beagle Study*),<sup>42</sup> em gestantes (*Flips Study*)<sup>43</sup> e até em cachorros e equinos.<sup>9,44</sup> Ainda não há estudos que comprovem que esse sistema reduza a frequência de complicações da DM, como a mortalidade, apesar de sabidamente reduzir a quantidade e a duração de hipo e hiperglicemias.<sup>42</sup>

**Quadro 1.** Principais estudos de monitorização glicêmica envolvendo SMCG.

Autores/estudos	População	Estudos	Resultados
DIAMOND <sup>46</sup>	DM1 em MDI com HbA1c > 7,5%	Randomizado	Pessoas com DM1 em MDI apresentam redução da HbA1c e redução de hipoglicemia não grave quando adicionado o uso de SMCG, além de apresentar melhora do custo benefício em longo prazo.
GOLD <sup>47</sup>	DM1 em MDI + SCMG x MDI + AMGC com HbA1c > 7,5%	Randomizado	Mostrou redução da HbA1c em MDI + SCMG sem aumento de eventos de hipoglicemia.
START-3 <sup>48</sup> ( <i>Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3 Trial</i> )	DM1 7 a 18 anos e DM1 > 19 anos investigando grupos de MDI x SICI + SCMG	Randomizado	Mostrou benefícios do uso de SMCG + SICI em todos os grupos etários, sem aumento do risco de hipoglicemia.
REPLACE <sup>49</sup>	DM1 em SICI + SCMG x SICI + AMGC com HbA1c < 9%	Randomizado	Estudo que provou segurança do uso da tecnologia do SCMG em DM1 em uso de SICI.
Yoo <i>et al.</i> <sup>50</sup> Mohan <i>et al.</i> <sup>51</sup> Allen <i>et al.</i> <sup>52</sup>	DM2 (alguns estudos envolviam insulino-dependentes, outros com hipoglicemiantes orais)		Provaram que o retro-SMCG é útil na modificação da dieta e nos hábitos de exercício de um indivíduo, bem como na indução da melhora do controle glicêmico quando comparado ao AMGC.
El-Laboudi <i>et al.</i> <sup>53</sup>	DM1	Randomizado	O retro-SMCG apresentou melhora na maioria dos padrões de análise de variação glicêmica em relação àqueles em AMGC.
IMPACT <sup>54</sup>	DM1 bem controlados em uso de SMCG x AMGC	Randomizado	O GMC é eficaz na melhoria do controle glicêmico em crianças, adolescentes e adultos jovens com DM1 mal controlado.
Farmer <i>et al.</i> <sup>29</sup>	DM1	Metanálise Randomizado	O retro-SMCG não foi mais eficaz do que a AMGC para a redução da HbA1c, mas melhorou a detecção da hipoglicemia noturna assintomática.

MDI: múltiplas doses de insulina; retro-SMCG: SMCG retrospectivo; SICI: sistema de infusão contínua de insulina.

Adaptado de Chawla M *et al.*, 2019.<sup>40</sup>

## Monitorização por outras métricas (além da HbA1c)

Avaliar diferentes padrões de glicose, que vão além da HbA1c, favorece a reflexão mais realista do controle glicêmico. Hoje, é

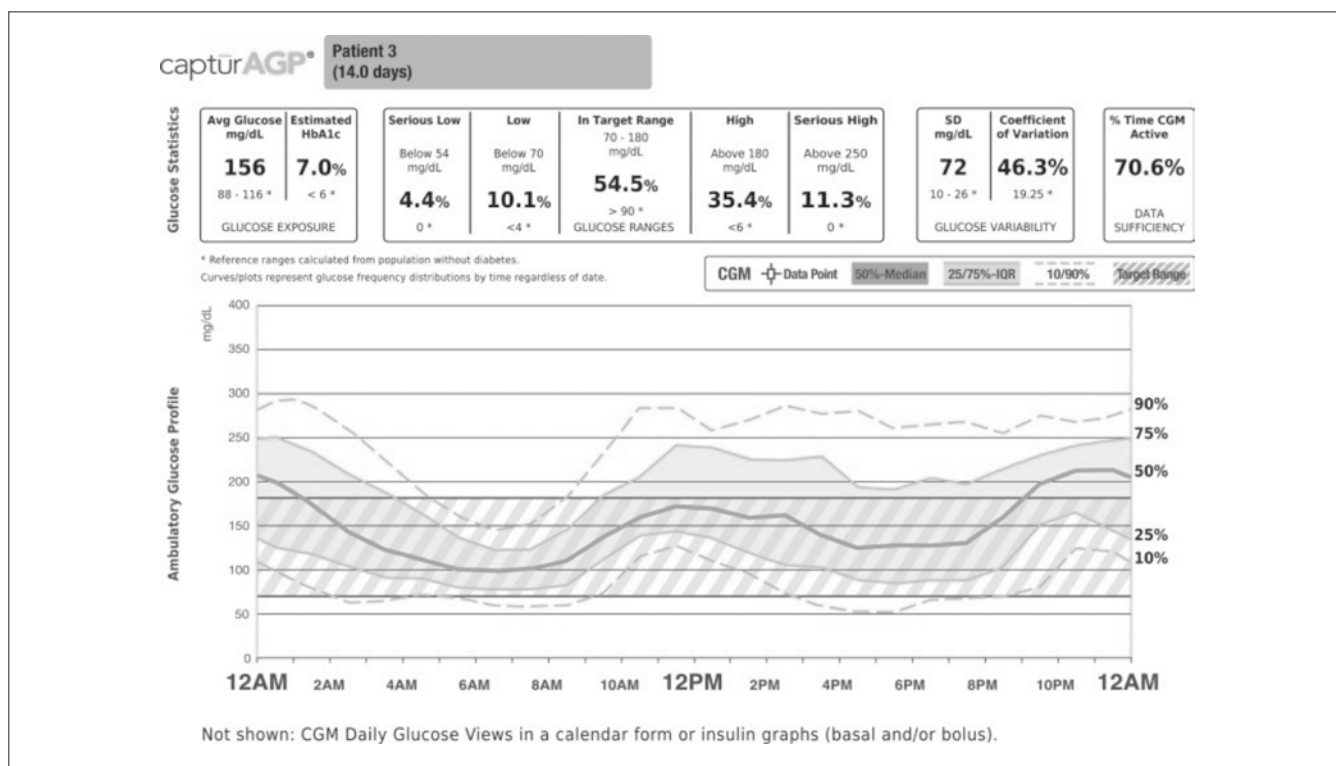
permitido o uso de métricas derivadas do SMCG para relatar os resultados de ensaios clínicos e ajudar a gerenciar pacientes clinicamente. Dessa forma, é importante que os profissionais estejam familiarizados com essas novas variáveis. São catorze as principais métricas que devem ser avaliadas pelo sistema de AGP do SMCG, descritas, classificadas e enumeradas no Quadro 2.<sup>41,55,56</sup>

**Quadro 2.** Principais métricas para a análise de dados e relatórios SMCG.

Métricas	Classificação
1. Glicose média	
% tempo no alvo (TA)	Hipoglicemia* nível 3 (severa): comprometimento cognitivo com necessidade de terceiros para recuperação, sem limites glicêmicos definidos
	2. TA de hipoglicemia nível 2: < 54 mg/dL – ação imediata necessária
	3. TA de hipoglicemia nível 1: 70 a 54 mg/dL – monitorar
	4. TA de euglicemia: 70 a 180 mg/dL ou 70 a 140 mg/dL (alvos individuais podem ser definidos, dependendo da faixa fisiológica, idade, comorbidades e/ou adesão do paciente)
	5. TA de hiperglicemia nível 1: > 180 mg/dL
	6. TA de hiperglicemia nível 2: > 250 mg/dL
	Hiperglicemia* nível 3 (severa): avaliar a cetoacidose diabética
7. VG	Estável <36%; instável > 36%
8. eA1c (hemoglobina estimada, ou GMI)	
9. Dados para glicemia	Relatados em três blocos de tempo: sono, vigília, 24 horas
10. Suficiência de dados	Apresentar análise de 70 a 80% das leituras possíveis de SMCG por 2 semanas
11. Suficiência de dados	Apresentar análise de 2 semanas de dados
12. Episódios de hipoglicemia e hiperglicemia	
13. Área sob a curva	Calculada a partir de <i>software</i> de análise CGM; recomenda-se para fins de pesquisa. É uma medida que integra duração com a gravidade de uma glicose alta ou baixa
14. Risco de hipoglicemia e hiperglicemia	

\* Hipoglicemia severa (nível 3) e cetoacidose diabética (nível 3) não são indicadores de CGM, pois necessitam de avaliação clínica e presença de sintomas para classificação. No entanto, essas condições estão incluídas no quadro, pois são categorias clínicas importantes que devem ser avaliadas e documentadas.

Adaptado de Wright LA; Hirsch IB, 2017.<sup>56</sup>

**Figura 4.** Relatório eletrônico do AGP.

O relatório eletrônico do AGP visualiza as quatorze métricas do SMCG enumeradas no Quadro 2: 1. Glicose média; 2. TA de hipoglicemia nível 2; 3. TA de hipoglicemia nível 1; 4. TA de euglicemia; 5. TA de hiperglicemia nível 1; 6. TA de hiperglicemia nível 2; 7. Variabilidade glicêmica; 8. eA1c ou GMI (hemoglobina estimada); 9. Dados para glicemia; 10. Suficiência de dados; 11. Suficiência de dados; 12. Episódios de hipoglicemia e hiperglicemia; 13. Área sob a curva; 14. Risco de hipoglicemia e hiperglicemia; 15. Gráfico fornecido pelo AGP com área sobre a curva e intervalo interquartil.

Adaptada de Wright LA; Hirsch IB, 2017.<sup>56</sup>

## Setas de tendência

Uma vantagem importante dos dispositivos SMCG e SFMG é que eles normalmente fornecem setas de tendência direcional, ao lado da leitura atual da glicose. Essas setas fornecem informações sobre a direção e a taxa de mudança (*rate of change*) dos níveis de glicose intersticial e são gera-

das a partir da inclinação dos valores da glicemia, nos 15 minutos anteriores, indicando se os níveis de glicose estão subindo, descendo ou estão estáveis. O parâmetro de uma leitura atual da glicose com uma seta de tendência direcional é uma ferramenta poderosa para auxiliar na tomada de decisões de autogerenciamento do diabetes, o que não é possível com a AMGC.<sup>57</sup>

**Tabela 1.** Interpretação das setas de tendência, advinda do SMCG.

↑	O nível de glicose aumenta rapidamente (> 2 mg/dL por minuto) ou aumenta em 60 a 90 mg/dL em 30 minutos.
↗	O nível de glicose aumenta mais gradualmente (1 a 2 mg/dL por minuto) ou em 30 a 60 mg/dL em 30 minutos.
→	Glicose estável ou com alterações mínimas (< 1 mg/dL por minuto).
↘	Nível de glicose diminuindo gradualmente (1 a 2 mg/dL por minuto) ou em 30 a 60 mg/dL em 30 minutos.
↓	Nível de glicose diminuindo rapidamente (> 2 mg/dL por minuto) ou diminuído em 60 a 90 mg/dL em 30 minutos.

Adaptada de Mohan V *et al.*, 2016.<sup>51</sup>

É importante notar que as setas de tendência são baseadas em dados retrospectivos, de acordo com as especificações da Instituição Padrão de Laboratório Clínico em Métricas de Desempenho para Monitorização Contínua de Glicose Intersticial. Consequentemente, isso pode levar a uma situação em que os níveis de glicose que estão sendo medidos estão aumentando, enquanto a seta de tendência retrospectiva está apontando para baixo. Nesses casos de dúvida, os usuários de SCMG devem sempre tomar sua decisão de tratamento com base na corrente de dados CGM em vez das setas de tendência.<sup>58</sup>

Em geral, as setas oferecem a oportunidade de monitorar de perto as mudanças no controle da glicose e influenciá-las proativamente. No entanto, há diferentes classificações de taxa de mudança (*rate of change*) entre os diferentes sistemas de SCCG, além da falta de protocolo padronizado para interpretar as leituras de glicose e propostas de tomada de decisão, fornecidas pelas setas de tendências. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) entende o valor da interpretação das setas para a tomada de decisão e recentemente se posicionou favorável às propostas fornecidas Ziegler *et al.*<sup>58</sup> A SBD lançará a publicação e o posicionamento realizados por um grupo que se reunirá especificamente para a questão da importância da conduta a ser tomada de acordo com essas setas.

## Tempo no alvo (*time in range*)

Trata-se do percentil do tempo relacionado ao número de leituras do aparelho que permaneceram dentro de um intervalo de glicemia. É expresso em “% de leituras de glicose” ou “horas por dia”.<sup>42,59</sup> O estudo de Beck *et al.*<sup>61</sup> revelou a associação entre tempo no alvo (TA) acima de 70 a 180 mg/dL e o desenvolvimento ou progressão de retinopatia e desenvolvimento de microalbuminúria usando o conjunto de dados do DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), o que validou o uso de TA como medida de desfecho para ensaios clínicos e inclusão em diretrizes de sociedades em DM.<sup>55</sup> Recentemente, a ADA especificou as métricas de TA a serem avaliadas na prática clínica, com uma definição clara dos limiares para

normal, alta e baixa para a faixa de glicose. O intervalo-alvo proposto de 70 a 180 mg/dL é considerado aceitável, pois reflete que 70% das leituras de SMCG estão nessa faixa, correlacionando-se com HbA1c em torno de 7%.<sup>60-63</sup>

**Tabela 2.** Relação das métricas: tempo no alvo e hemoglobina glicada.

Tempo no alvo	HbA1c
0%	12,1%
10%	11,4%
20%	10,6%
30%	9,8%
40%	9,0%
50%	8,3%
60%	7,5%
70%	6,7%
80%	5,9%
90%	5,1%
100%	4,3%

Adaptada de Vigersky RA; McMahon C, 2019.<sup>60</sup>

No entanto, questões adicionais precisam ser abordadas antes que as métricas de SMCG substituam completamente a HbA1c: o TA é um desfecho substituto de longo prazo aceitável para o diabetes humano? O TA está correlacionado com complicações em longo prazo? Como usar o TA para orientar a estratégia terapêutica, enquanto as recomendações são baseadas na HbA1c? Qual é o valor esperado da TA em um paciente com diabetes bem controlado? Essas perguntas precisam de mais estudos para serem abordadas, mas a história do SMCG está ativa, e parece provável que ela suplantará tanto a automonitorização da GC quanto a HbA1c nos próximos anos.<sup>62</sup>

## Variabilidade glicêmica

A VG caracteriza-se pela mudança de amplitude, frequência e duração da flutuação da glicose ao longo do dia. Seu aumento está

associado à mortalidade, na unidade de terapia intensiva, e é um preditor de hipoglicemia, tanto em estudos prospectivos como no contexto de ensaios clínicos randomizados. Numerosos estudos focaram na VG como fator de risco independente, para complicações da diabetes, particularmente doença cardiovascular. A VG é avaliada por diferentes parâmetros, sendo o desvio-padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) os mais importantes.<sup>63-65</sup>

- CV < 36%: baixa VG;
- CV ≥ 36%: elevada VG.

## Hipoglicemia

A hipoglicemia é a principal barreira em pacientes com DM e é fator limitante para alcançar a euglicemia. Estudos relacionaram a hipoglicemia com morbidade e mortalidade excessivas e questionaram a necessidade de inclusão da avaliação do número de eventos e do tempo dispendido em hipoglicemia, como variáveis na monitorização glicêmica, segundo a qual a duração de pelo menos 15 minutos de glicemia abaixo de < 70 mg/dL seria de risco.<sup>66-70</sup> Seguem hipoglicemias segundo os valores basais:

- Nível 1: baixo; entre 55 e 70 mg/dL;

- Nível 2: severamente baixo; < 54 mg/dL;
- Nível 3: comprometimento cognitivo com necessidade de terceiros para recuperação, sem limites glicêmicos definidos.

## Indicações do uso de SFMG conforme guidelines

A tecnologia está aprimorando o cuidado e o gerenciamento de pessoas com DM. As inovações na monitorização da glicose, por meio de novos dados, e nas formas de fornecimento de insulina reduziram a carga do autocuidado e facilitaram melhores resultados na população com DM.

O SCMG é endossado, em pessoas com DM1, nas principais diretrizes de prática clínica. Todas as diretrizes enfatizam a necessidade de individualização para cada paciente, com preferência à monitorização antes das refeições, pós-refeição, ao deitar, antes do exercício e ao realizar tarefas potencialmente perigosas (por exemplo, dirigir). É importante que todos aqueles com SCMG recebam educação em diabetes e orientações da interpretação dos dispositivos.

**Quadro 3.** Indicação do uso de SMCG em DM1 pelas sociedades em diabetes.

Critério para indicação	Crianças	Adultos
HbA1c	- HbA1c < 7%, uma vez que ajuda a manter os níveis-alvo de HbA1c, limitando o risco de hipoglicemia; - HbA1c > 7% nos que são aptos a usar os dispositivos (ES).	- Doentes com níveis de HbA1c acima ou abaixo da meta (ES); - HbA1c > 9% que persiste apesar da AMGC pelo menos dez vezes por dia (NICE).
Hipoglicemia	- Hipoglicemia assintomática (AAACE, ADA, ES, ISPAD e NICE); - Histórico de hipoglicemia grave (AAACE); - Hipoglicemia severa frequente (NICE); - Hipoglicemia frequente (ADA) e hipoglicemia noturna (ES); - Incapacidade de reconhecer ou comunicar sintomas de hipoglicemia (por exemplo, devido a deficiências cognitivas ou neurológicas) (NICE).	- Hipoglicemia assintomática (ADA e NICE); - Episódios hipoglicêmicos frequentes (ADA); - Hipoglicemia assintomática frequente (mais de dois episódios por semana) que está causando problemas nas atividades diárias (NICE); - Mais de um episódio por ano de hipoglicemia grave sem evidência óbvia, causa precipitante (NICE); - Medo extremo de hipoglicemia (NICE).
Hiperglicemia, cetonemia e VG	- Hiperglicemia continuada, apesar do ajuste da insulina e suporte adicional. O dispositivo pode ser usado de forma intermitente.	-
Qualidade de vida e aspectos psicológicos	-	-
Treinamento, educação, adesão e seguimento	- DM1 capazes de usar os dispositivos quase diariamente (ES); - Treinamento, suporte e treinamento sólidos em diabetes são necessários para a implementação ideal da SMCG e uso contínuo (ADA); - Os usuários da SMCG devem conhecer os fundamentos da inserção, calibração e interpretação de dados em tempo real (AAACE/ACE).	- Ao prescrever o SMCG, é necessária uma educação robusta sobre diabetes, treinamento e suporte para a implementação ideal do SMCG (ADA); - Em pacientes dispostos e aptos a usar esses dispositivos quase diariamente (ES); - O SMCG deve ser considerado em adultos que estão dispostos a se comprometer a usá-lo pelo menos 70% do tempo e calibrá-lo conforme necessário (NICE).

American Diabetes Association (ADA); American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AAACE/ACE); Endocrine Society (ES); International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD); National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Adaptado de Wang Z; Arnold LW, 2014.<sup>24</sup>

Existem ainda poucos estudos clínicos realizados em pacientes com DM2 comprovando melhora dos padrões glicêmicos, mas há tendência a cobrir essa indicação àqueles insulino-dependentes em tratamento intensivo.<sup>68,69</sup> A maioria das sociedades orientadoras em diabetes é imparcial quanto à indicação a essa

classe de pessoas com diabetes, mas a declaração do *Consensus and recommendations on continuous glucose monitoring* recomenda fortemente o uso de SMCG em DM2 em uso de insulinas, sulfas ou glinidas e nos DM2 com baixo risco de hipoglicemia, determinando-se os casos a critério médico.<sup>23</sup>

Por fim, as diretrizes são um compilado de recomendações, baseadas em evidências e sugeridas pelas sociedades em diabetes, que se destinam a informar aos médicos um apropriado julgamento clínico. Dessa forma, não se deve esquecer que a saúde

do ser humano é complexa e que as condutas clínicas devem ser centradas no paciente como um todo, em que a decisão final é definida pela sua história de saúde envolvida em um contexto social e financeiro, além de influenciadas pelas diretrizes.

## Referências bibliográficas

- Chen ET, Nichols JH, Duh SH, Hortin G. Performance evaluation of blood glucose monitoring devices. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5(5):749-68.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998;21(9):1414-31.
- Clement S. Guidelines for glycemic control. *Clin Cornerstone.* 2004;6(2):31-9.
- Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic Variability: The Third Component of the Dysglycemia in Diabetes. Is it Important? How to Measure it? *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1094-100.
- Grohová A, Dáňová K, Špíšek R, Palová-Jelínková L. Cell Based Therapy for Type 1 Diabetes: Should We Take Hyperglycemia Into Account? *Front Immunol.* 2019;10:79.
- Kalra S, Gupta Y. Ambulatory glucose profile: Flash glucose monitoring. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(12):1360-2.
- Brown S, Basu A, Kovatchev BP. Beyond HbA1c: using continuous glucose monitoring metrics to enhance interpretation of treatment effect and improve clinical decision-making. *Diabet Med.* 2019;36(6):679-687.
- Cardoso H, Carvalho D, Pape E, Carrilho F, Raposo JF, Melo M, et al. Consenso Nacional para a Utilização do Sistema de Monitorização Flash da Glicose. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2018;13(4):143-53.
- Françoso R. Utilização do aparelho FreeStyle Libre para monitoração contínua da glicemia em equinos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2018.
- Saudek CD, Brick JC. The clinical use of hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci. Technol.* 2009;3(4):629-34.
- 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.
- Camargo JL, Gross JL. Glico-hemoglobina (HbA1c): aspectos clínicos e analíticos. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2004;48(4):451-63.
- 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.
- 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.
- Vashist SK. Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: A review. *Anal Chim Acta.* 2012;750:16-27.
- Foster NC, Beck RW, Miller KM. The T1D Exchange Clinic Network and Registry: 10 Years of Enlightenment on the State of Type 1 Diabetes in the United States. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(6):310-312.
- 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.
- 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):167-180.
- Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA, Ryle AJ, Davie S, Gould BJ. Unexplained variability of glycated haemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia. *Diabetologia.* 1990;33(4):208-15.
- Bergental RM, Carlson AL, Mullen DM. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2017;19(S2):S4-11.
- 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-S26.
- Kovatchev B, Cobelli C. Glucose variability: timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(4):502-10.
- Joubert M. Continuous Glucose Monitoring Systems. In: *Handbook of Diabetes Technology*; 2019. p. 37-46.
- Wang Z, Arnold LW. The HbA1c and all-cause mortality relationship in patients with type 2 diabetes is J-shaped: a meta-analysis of observational studies. *Rev Diabet Stud.* 2014;11(2):138-52.
- Tauschmann M, Hovorka R. Technology in the management of type 1 diabetes mellitus - current status and future prospects. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(8):464-75.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.



32. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, et al. Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 2004;79(12):1521-6.
33. Jendle J, Adolfsson P. Continuous Glucose Monitoring Diving and Diabetes: An Update of the Swedish Recommendations. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;1932296819826584.
34. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(11):1858-62.
35. Gandrud LM, Xing D, Kollman C, Block JM, Kunselman B, Wilson DM, et al. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9(4):307-16.
36. Kruger DF, Edelman SV, Hinnen DA, Parkin CG. Reference Guide for Integrating Continuous Glucose Monitoring Into Clinical Practice. *Diabetes Educ.* 2019 Feb;45(1\_suppl):3S-20S.
37. Schaepeynck-Bélicar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Vague V. Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabetes Metab.* 2003;29(6):608-12.
38. Hay LC, Wilmshurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5(1):19-26.
39. Mira GS, Candido LMB, Yale JF. Performance of glucometer used for self-monitoring blood glycaemia in type 1 diabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(3):541-9.
40. Chawla M, Saboo B, Jha S, Bhandari S, Kumar P, Kesavadev J, et al. Consensus and recommendations on continuous glucose monitoring. *J Diabetol.* 2019;10:4-14.
41. Heinemann L, Freckmann G. CGM versus FGM; or, continuous glucose monitoring is not flash glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(5):947-50.
42. Chico A, Aguilera E, Ampudia-Blasco FJ, Bellido V, Cardona-Hernández R, Escalada FJ, et al. Clinical Approach to Flash Glucose Monitoring: An Expert Recommendation. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;1932296819841911.
43. 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.
44. Scott E, Kautzky-Willer A. Accuracy evaluation of freestyle libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. Leeds: St James's University Hospital, Department of Diabetes and Endocrinology; Vienna: Medical University of Vienna, Department of Internal Medicine III, Division of Endocrinology and Metabolism; 2017.
45. 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: The DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(4):371-8.
46. 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.
47. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro 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.
48. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailley 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.
49. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, Peters PL, Hirsch I, et al. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Adults With Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;40(4):538-45.
50. 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.
51. Mohan V, Jain S, Kesavadev J, Chawla M, Mutha A, Viswanathan V, et al. Use of retrospective continuous glucose monitoring for optimizing management of type 2 diabetes in India. *J Assoc Physicians India.* 2016;64(4):16-21.
52. Allen NA, Fain JA, Braun B, Chipkin SR. Continuous glucose monitoring in non-insulin-using individuals with type 2 diabetes: acceptability, feasibility, and teaching opportunities. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(3):151-8.
53. El-Laboudi AH, Godsland IF, Johnston DG, Oliver NS. Measures of glycemic variability in type 1 diabetes and the effect of real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(12):806-12.
54. 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.
55. 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.
56. Wright LA, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: time in range, hypoglycemia, and other parameters. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(suppl 2):S16-S26.
57. Bruttomesso D, Laviola L, Avogaro A, Bonora E, Del Prato S, Frontoni S, et al. The use of continuous glucose monitoring or flash glucose monitoring in the management of diabetes: a consensus view of Italian diabetes experts using the Delphi method. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(5):421-431.
58. Ziegler R, von Sengbusch S, Kröger J, Schubert O, Werkmeister P, Deiss D, et al. Therapy Adjustments Based on Trend Arrows Using Continuous Glucose Monitoring Systems. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4):763-773.
59. 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.
60. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):81-85.

61. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-5.
62. Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1610-4.
63. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1622-1630.
64. Service FJ. Glucose variability. *Diabetes*. 2013;62(5):1398-404. Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1615-21.
65. Qu Y, Jacober SJ, Zhang Q, Wolka LL, DeVries JH. Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(11):1008-12.
66. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-8.
67. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, Feinglos M, Goff DC Jr, Peterson K, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care*. 2012;35(2):409-14.
68. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA, et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1897-901.
69. Martens TW, Bergenstal RM, Johnson ML, Davidson JN, Simonson G. 1280P: Effect of Professional CGM (pCGM) on Glucose Management in Type 2 Diabetes Patients in Primary Care. *Diabetes*. 2019.
70. Leibowitz J, Wisotky DJ. 2294-PUB: Professional Continuous Glucose Monitoring Improves Glucose Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2019.

# Uso de tecnologia para melhor gerenciamento da glicemia

## Introdução

A partir do final do século XX, aconteceram grandes avanços tecnológicos no tratamento do diabetes. Esses avanços permitiram que milhares de pacientes pudessem ter melhorias nos resultados do tratamento da doença, facilitaram o seu manejo e possibilitaram um entendimento mais profundo das variações glicêmicas e de como manejá-las, contribuindo, assim, para um melhor controle e qualidade de vida.

Essas novas tecnologias, ainda em constantes desenvolvimento e evolução, buscam o gerenciamento eletrônico do diabetes, resultando em melhora dos níveis glicêmicos, diminuição dos episódios de hipo e hiperglicemias e facilidade de cálculos e manejo da doença, tanto pela equipe de saúde quanto pelo próprio paciente e sua família. A tecnologia também está presente no próprio desenvolvimento da insulina, com estudos buscando novas apresentações e vias para a sua administração, com o potencial de melhorar a vida de pacientes com diabetes.

Neste capítulo, serão abordadas as principais novidades no gerenciamento eletrônico do diabetes, bem como seu uso e benefícios no tratamento e melhoria do controle da doença.

## Monitoramento contínuo de glicose

As medidas de glicemia capilar compõem um pilar essencial no tratamento do diabetes. Entretanto, existem limitações nessas tradicionais avaliações da glicose sanguínea, como a dificuldade de adesão do paciente, o encontro pelo médico de dados incompletos, com poucos valores medidos durante o dia e dispersos em anotações irregulares, além do frequente esquecimento pelo paciente e/ou familiar do diário glicêmico na consulta.

Foram então desenvolvidos sistemas de monitoramento contínuo de glicose (SMCG) para melhor avaliação dos padrões e da variabilidade glicêmica, do tempo em que o paciente permanece no alvo glicêmico e ainda para alertar quanto a hipoglicemias preditas ou já presentes, evitando a piora de desfechos.<sup>1-3</sup>

De forma geral, o SMCG é um tipo de *holter* de glicose que mede e registra os níveis desta no tecido celular subcutâneo.<sup>4</sup> A medida é feita no fluido intersticial por meio de um sensor inserido sob a pele, no tecido subcutâneo.<sup>5</sup> As informações medidas pelo sensor são transmitidas a um transmissor. Desde a sua criação, diversas evoluções já ocorreram na tecno-

logia. Inicialmente o sistema era usado de forma intermitentemente para posterior avaliação por médicos e, atualmente, pode permanecer por até 180 dias com medidas em tempo real no *smartphone* do próprio paciente.

Em um dos primeiros equipamentos desenvolvidos e utilizados, o SMCG Medtronic MiniMed, os dados não eram mostrados pelo visor durante o uso do equipamento, e as informações glicêmicas armazenadas no monitor eram transferidas a um computador pessoal por meio de *softwares* específicos. Após o *download* dos registros, ficavam disponíveis para análise e interpretação por meio de gráficos, relatórios estatísticos, tabelas e relatório geral para análise pelo médico. Portanto, eram dispositivos utilizados ocasionalmente, e não diariamente, para o monitoramento da glicose de uso doméstico.

O sensor poderia permanecer por até 3 dias e necessitava de pelo menos três medidas diárias de glicemia capilar (em momentos de estabilidade glicêmica) para calibração do aparelho. A leitura dos valores de glicose pelo sensor é feita mediante uma reação eletroquímica da enzima glicose oxidase, que converte a glicose intersticial em sinais eletrônicos, os quais são enviados continuamente para o transmissor, registrando uma média de sinais a cada 5 minutos, totalizando 288 medidas ao dia, com uma amplitude de variação das medidas de 40 a 400 mg/dL. Esse princípio básico de funcionamento ainda é utilizado em sensores atuais.



**Figura 1.** SMCG Medtronic. Um dos primeiros aparelhos de monitorização de glicemia. De uso intermitente, os dados não eram mostrados pelo visor durante o uso do equipamento, e sim avaliados posteriormente por médicos.

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

## Monitorização contínua da glicose em tempo real

A monitorização contínua da glicose evoluiu para sistemas que apresentam as medidas em tempo real ao paciente

(em inglês, *real time*: rt-CGM), possibilitando melhor gerenciamento do controle da doença.

Nesses equipamentos de uso pessoal, os dados são mostrados no visor em forma de um gráfico com o padrão glicêmico proveniente das oscilações registradas, além da taxa e da direção das mudanças nos níveis glicêmicos, sugeridas com setas apontadas para cima ou para baixo que indicam a tendência de subida ou queda, respectivamente. Essas setas, que permitem saber e calcular a velocidade de mudança da variação da glicose, podem ser programadas para emitir alarmes sonoros de hipo e hiperglicemia.

As medidas apresentadas tornam possíveis a identificação de padrões e tendências de glicose que ocorrem durante as 24 horas do dia. Eles mostram 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. O efeito das refeições nos níveis de glicemias das aplicações de insulina ultrarrápida ou rápida e das reações à hipoglicemia e ao exercício físico também podem ser percebidos, bem como a hipoglicemia da madrugada quando presente, o que facilita mudanças e ajustes no tratamento dos pacientes com DM1 e DM2.<sup>6,7</sup>

Um dos primeiros aparelhos utilizados foi o Guardian Real-Time®, da Medtronic, que funciona com um sensor ligado a um transmissor (Minilink®), que envia valores de glicose do tecido intersticial a cada 5 minutos e as exibe no monitor em tempo real, com gráficos e setas de tendências.



**Figura 2.** Monitor Guardian Real-Time® e Minilink® acoplado ao sensor.

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.

Outro dispositivo com medidas em tempo real é o Dexcom (não disponível no Brasil), que já teve diversas versões, sendo a G6 aprovada em 2018 pela *Food and Drug Administration* (FDA). O sistema não necessita de calibração por glicemias capilares, possui um transmissor menor e mais fino, e seu sensor pode ser usado por até 10 dias. Os dados de medida de glicemia capilar avaliadas de 5 em 5 minutos são enviados a um aparelho monitor para a visualização em tempo real das informações glicêmicas sem a necessidade de fios. Além disso, os dados podem ser exibidos no *smartphone* a partir de aplicativo específico por até cinco pessoas. Em ambos os dispositivos (celular e/ou aparelho receptor), podem ser programados alarmes para alertas. É aprovado para uso por pacientes a partir de 2 anos de idade.<sup>8,9</sup>



**Figura 3.** Componentes do sistema Dexcom G6: (1) autoaplicador; (2) sensor e transmissor; (3) monitor.

Disponível em: <https://www.dexcom.com/g6-cgm-system>

O uso do SMCG possibilita o ajuste das glicemias das pessoas com DM, ajudando a melhorar o controle glicêmico, detectando e reduzindo o risco de eventos hipoglicêmicos e, assim, permitindo melhorar os esquemas de insulinização intensiva, com maior ajuste do basal e de *bolus* de refeição e correção.<sup>2</sup>

Dentre as vantagens apresentadas por esses sistemas, podemos citar melhora nas excursões glicêmicas, redução na duração e gravidade dos episódios de hipoglicemias e melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1.<sup>10,11</sup> Esse sucesso está relacionado com a adesão ao uso dos sensores.<sup>5</sup>

A tecnologia evoluiu para o uso desses sensores de medidas de glicose em tempo real também em associação a bombas de insulina (mostrados adiante).

## Sistema *flash* de monitorização da glicose

O sistema *flash*, atualmente representado pelo FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System®, é um tipo de monitorização contínua de glicose de visualização intermitente (em inglês *intermittently viewed* – iCGM).

Esses aparelhos consistem em um sensor redondo de cerca de 35 mm de diâmetro que é aplicado na região posterior do braço pelo próprio paciente e um monitor de leitura das informações enviadas pelo sensor com tela sensível ao toque. Para a medida da glicemia, é necessário aproximar o monitor ao sensor. Nesse momento o monitor faz o escaneamento do sensor, captando e mostrando no seu visor o valor da glicose, bem como setas e curva de tendência da glicemia do paciente. Esses escaneamentos podem ser feitos quantas vezes o indivíduo quiser ao longo do dia.<sup>3</sup>

Um mesmo sensor pode permanecer no paciente por 14 dias, e não são necessárias calibrações com as medidas de glicemia capilar. Ao realizar o escaneamento para a medida da glicose, o monitor mostra um gráfico com informações sobre os níveis sanguíneos de glicose nas últimas 8 horas, característica que o aproxima dos aparelhos de monitoramento contínuo de glicose.<sup>10</sup> Uma novidade com relação ao sistema foi a criação de aplicativo de *smartphone* (FreeStyle LibreLink), o qual possibilita o escaneamento e a leitura das informações do sensor diretamente do celular, com possibilidade de compartilhamento dos dados com outras pessoas/profissionais de saúde.





**Figura 4.** FreeStyle® Libre: monitor e sensores.

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

O FreeStyle Libre atualmente disponível no Brasil não possui, ao contrário de outros MCG, alarmes para alerta quanto a níveis altos ou baixos de glicose. Essa limitação será resolvida com o aparelho FreeStyle® Libre 2, ainda não disponível no país, que permitirá a configuração de alarmes customizáveis para hipo e hiperglicemias.

## Sistemas com o uso de sensores implantáveis

Apesar dos benefícios cada vez mais destacados do MCG, seu uso ainda é limitado entre pacientes com DM1 e mais ainda nos pacientes DM2. Uma das principais razões é o alto custo dos sensores, embora diversos indivíduos também se queixem de incômodo com a necessidade de inserções frequentes, medo de dor ou desconforto, probabilidade de deslocamento acidental do sensor, potencial para interferências de drogas, razões de privacidade e a ocorrência de reações de pele ao adesivo.<sup>12</sup> Nesse sentido, foram criados os sensores de monitorização de glicose implantáveis de longo prazo, sendo o Eversense® (Senseonics, Maryland) a tecnologia expoente. Trata-se de um sensor de glicose cilíndrico, um transmissor e um aplicativo de celular. O sensor deve ser implantado no tecido subcutâneo da porção superior do braço por meio de incisão por um profissional habilitado e pode ser usado por até 90 dias. No caso do Eversense XLR, pode permanecer por até 180 dias. A tecnologia fornece alertas personalizados de glicemias alta e baixa e de previsibilidade por meio de seu aplicativo de *smartphone*, bem como do próprio transmissor, por meio de diferentes formas de vibração.<sup>13,14</sup>



**Figura 5.** Sensor e transmissor do Eversense.

Disponível em: <https://www.eversenseddiabetes.com>

## Análise de dados dos sistemas de monitoramento contínuo de glicose

As medidas glicêmicas provenientes dos mais diversos sistemas de monitoramento contínuo de glicemia podem ser descarregadas diretamente em um computador, baixadas *online* ou vistas nos aparelhos receptores.

Um mínimo de 14 dias consecutivos de dados com aproximadamente 70% de possíveis leituras de MCG parece gerar um relatório que permite a análise ideal e a tomada de decisões.<sup>3</sup>

O manejo dos dados é um ponto importante no processo de tomada de decisões quanto ao tratamento e à melhora do controle. Dessa forma, tem-se dado ênfase à padronização dos relatórios de dados dos MCG como forma de otimizar as leituras e torná-las uma ferramenta uniforme na tomada de decisão. O *software* chamado *Ambulatory Glucose Profile* (AGP) – em português, “perfil de glicose ambulatorial”<sup>3</sup> – é um exemplo de sistema que faz a análise estatística e gera relatórios a partir dos dados dos aparelhos de monitoramento contínuo. Ele cria um formato universal e apresenta os dados recomendados para avaliação do controle glicêmico, como tempo no alvo, glicemia média, períodos em hiperglicemias e hipoglicemias, tempo de uso e hemoglobina glicada (HbA1c) estimada calculada. O FreeStyle Libre é um exemplo de aparelho que usa o AGP como *software* para a leitura dos dados.<sup>15-19</sup>

## Bomba de infusão de insulina

A bomba de insulina é um sistema de infusão contínua (SIC) subcutânea de insulina que foi desenvolvida e teve seu uso difundido nos Estados Unidos a partir de 1970. No Brasil, chegou há cerca de 20 anos e está sendo 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 ao que ocorre no organismo da pessoa 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 têm contribuído para o aumento do seu uso, incluindo o foco nos desfechos favoráveis da terapia insulínica intensiva, preferências do paciente, tecnologias cada vez mais confiáveis, além de observação da redução do risco de hipoglicemias graves com o sistema.

A bomba de infusão de insulina convencional é um dispositivo mecânico com comando eletrônico, do tamanho de um *pager*, pesando cerca de 80 a 100 g. Conta com um reservatório de insulina e um cateter pelo qual ocorre a 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, e deve ser usada ao longo das 24 horas do dia. Pode ser retirada em situações excepcionais por no máximo 2 horas.<sup>20,21</sup>

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.<sup>1</sup>



Para o cálculo de *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, e, 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 informar à bomba sua glicemia capilar e quantidade de carboidratos ingeridos a partir 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*. Além disso, ele pode escolher diferentes tipos de *bolus*, que vão alterar a forma de entrega da insulina calculada de acordo com o tipo de composição nutricional da refeição realizada. O *bolus* estendido, quadrado ou prolongado, possui duração mais extensa, sendo usado, por exemplo, em churrascos. Outra opção disponível é o *bolus* duplo ou multionda, no qual a administração da insulina é dividida em duas partes: uma imediata e outra estendida ao longo de algumas horas. Outro aspecto importante na 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 a possibilidade de sobreposição de doses e consequente hipoglicemia. Todas essas características positivas bombas facilitam o manejo do diabetes.



**Figura 6.** Bomba de insulina Accu-Check® Combo e controle Accu-Check® Performa Combo.

Disponível em: <https://www.accu-check.com.br/bomba-de-insulina>

A liberação de insulina em forma de 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 bastante 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. Podem-se, ainda, programar diferentes padrões de liberação de insulinas basais, para se adaptar ao paciente em períodos de maior ou menor necessidade de insulina, como doença, menstruação, exercícios físicos etc.<sup>20</sup>

Algumas bombas de infusão são equipadas também com um controle remoto eletrônico para sua operação por tecnologia Bluetooth®, pelo qual são realizadas a glicemia capilar, o cálculo do *bolus* de correção ou de refeição e a autorização da liberação de insulina nesses períodos de alimentação e/ou hiperglicemia.

Alguns dos atuais sistemas de infusão de insulina possuem também uma comunicação com os sensores de monitoramento contínuo de glicose, mostrando, dessa forma, tendências de glicemia e atuando na suspensão de insulina com a hipoglicemia ou sua previsibilidade (descrito adiante).

## Bombas de insulina na forma de *patch* (adesivos)

Para o uso da bomba de insulina, é necessário motivação, envolvimento e educação do paciente. Mesmo com toda a dedicação, algumas das características das bombas de insulina convencionais são consideradas complicadores do seu uso e manejo, como a necessidade de inserção de cateteres, a possibilidade de sua oclusão, a necessidade de desconectá-la para algumas atividades, bem como a sensação de estar ligado a um objeto externo pode dificultar a adaptação de alguns pacientes.

Dessa forma, a tecnologia das insulinas *patch* surgiu com o objetivo de simplificar o tratamento oferecendo conforto aos pacientes. São bombas menores que integram o reservatório de insulina, seu sistema de entrega e a cânula em um dispositivo pequeno, que fica aderido à pele. Assim, essas bombas têm a vantagem de serem mais discretas, eliminar cateteres externos e ter maior facilidade de manejo, necessitando de treinamento mais simplificado para uso.<sup>22</sup>

Um exemplo é a OmniPod (Insulet Corp., Bedford, Massachusetts), que compreende a bomba/reservatório (Pod), um dispositivo descartável sem tubo aplicado ao corpo com adesivo e trocado a cada 3 dias. O Pod tem um conjunto de infusão integrado e inserção automática e se comunica sem fio com o gerenciador de dados pessoais (PDM), dispositivo controlador separado que gerencia a entrega de insulina e também é um glicosímetro.<sup>23</sup>



**Figura 7.** Bomba de insulina OmniPod.

Disponível em: <https://www.myomnipod.com/Omnipod-system>

Outro sistema que segue o modelo das bombas *patch* é o Accu-Chek Solo™ MicroPump (Medingo US, Inc., Tampa, Flórida), que tem duas partes: a própria microbomba e um dispositivo remoto que programa e direciona seu funcionamento via Bluetooth®. A microbomba é pequena e fina, possui um reservatório com capacidade para 200 UI de insulina e uma cânula que fica colada diretamente na pele, de 6 ou 9 mm. Esse conjunto deve ser substituído a cada 2 a 3 dias. Já a base da bomba, que contém os componentes eletrônicos, memória, motor da bomba e botões de *bolus*, deve ser trocada a cada 120 dias. Os

*bolus* de insulina são entregues através do dispositivo remoto ou diretamente da bomba por meio de botões.<sup>24</sup>



**Figura 8.** Microbomba Accu-Check® Solo.

Disponível em: <https://www.accu-check-congresses.com/attd/>

## Bombas de insulina com sensores de glicose em tempo real

Um grande uso atual dos SMCG vem sendo feito em conjunto com as bombas de infusão de insulina, com mecanismos crescentes de intercomunicação, desde alarmes de hipo ou hiperglicemias, interrupções na infusão de insulina em caso de valores baixos detectados pelo sensor ou previstos de ocorrerem caso uma medida de ajuste não seja tomada (tecnologias já disponíveis), até um sistema automatizado de liberação automática de insulina, ainda em pesquisa e desenvolvimento (denominado “sistema em alça fechada”).

As bombas da Medtronic Paradigm 722 e Paradigm VEO, por exemplo, têm a opção de uso em conjunto com os sensores. Dessa forma, as medidas de glicemias 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”).<sup>25</sup> Nesse sistema, as bombas recebem informações do sensor de monitorização contínua de glicose e, ao detectar valores glicêmicos muito baixos, suspendem a infusão de insulina por até 2 horas, evitando, assim, hipoglicemias severas.<sup>5,8</sup> Esses sistemas também disparam alarmes quando há queda rápida das taxas de glicemia (os parâmetros são preestabelecidos pelo médico na bomba), para que o paciente seja alertado e possa fazer sua glicemia capilar e correções necessárias, evitando chegar a uma hipoglicemia severa, principalmente nos casos assintomáticos.



**Figura 9.** Paradigm Real-Time 722 com Minilink®.

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.

A bomba MiniMed 640G, da Medtronic, possui ainda a tecnologia chamada SmartGuard, pela qual, com base nos valores de glicose enviados pelo sensor inseridos em algoritmos, prediz a tendência de baixos níveis glicêmicos, interrompendo automaticamente a infusão de insulina com 30 minutos de antecedência, ou seja, previamente a uma hipoglicemia. Posteriormente essa infusão é automaticamente retomada quando os níveis retornam aos valores normais.<sup>26</sup>



**Figura 10.** MiniMed 640G.

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

## Sistemas de alça fechada

As bombas de insulina citadas anteriormente são consideradas “sistemas em alça aberta”, nas quais, como mostrado, o paciente deve tomar decisões sobre quando checar sua glicemia capilar e o que fazer com essa informação (necessidade de administração de *bolus* de correção, *bolus* de refeição, correção de hipoglicemias etc.).

Os estudos relacionados ao sistema chamado de “pâncreas artificial” têm ganhado cada vez mais destaque. Eles são chamados de “sistema em alça fechada”, ou seja, utilizam as informações vindas da MCG (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 a necessidade de intervenção do paciente, ou seja, funcionando essencialmente como um pâncreas de forma artificial.<sup>27,28</sup> Existem modelos em desenvolvimento utilizando apenas insulina, e outros conhecidos como bi-hormonais, nos quais se utiliza a insulina associada ao glucagon, que seria responsável por evitar hipoglicemias e contribuir mais ainda para um controle glicêmico estrito.<sup>29</sup>

A bomba de insulina Medtronic MiniMed 670G já é uma realidade que traz a tecnologia do sistema de alça fechada. Ela pode funcionar em dois modos diferentes: “automático” e “manual”. Quando no modo automático, o sistema usa um algoritmo capaz de ajustar automaticamente a liberação de insulina basal em resposta às leituras de MCG transmitidas à bomba de insulina a cada 5 minutos. No modo manual, a liberação da insulina não é automatizada, e as taxas basais pré-programadas são infundidas ao longo do dia, como nas bombas convencionais. O sistema automático é considerado de circuito fechado “híbrido” porque ele automatiza apenas o fornecimento de insulina basal. Os usuários ainda devem administrar doses de *bolus* para cobrir as refeições ou corrigir a hiperglicemia residual. O sistema requer um mínimo de duas calibrações de glicose no sangue por medida de glicemia capilar, com mais medidas muitas vezes necessárias. Enquanto o sistema está no modo automático, existem

duas opções de alvo de glicose no sangue basal disponíveis: 120 e 150 mg/dL.<sup>30</sup> Estudos avaliando o sistema relataram melhorias no tempo dentro da faixa-alvo de glicose e diminuição dos eventos hipoglicêmicos em pacientes com DM1.<sup>31</sup> Entretanto, como o primeiro sistema de alça fechada híbrido para comercialização, há limitações relacionadas ao sistema 670G que devem ser consideradas, como a disponibilidade de apenas dois alvos de glicose não modificáveis e a incapacidade de administrar doses de correção sem adicionar dados de carboidratos.

O sistema de alça fechada tem como objetivo melhorar o controle glicêmico, reduzir o risco de hipoglicemia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Para isso, enfrenta de-



**Figura 11.** MiniMed 670G: bomba de insulina, glicosímetro Contour® Next Link 2.4, que envia os resultados de glicemia capilar diretamente para a bomba e o sensor, e o transmissor Guardian Link 3, que se conecta ao sensor.

Disponível em: <https://www.medtronicdiabetes.com/products/minimed-670g-insulin-pump-system>

saíofos, 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* de cálculos precisos e estratégias de abordagem para que se atinja o controle glicêmico.

## Tecnologia no auxílio da administração de insulina

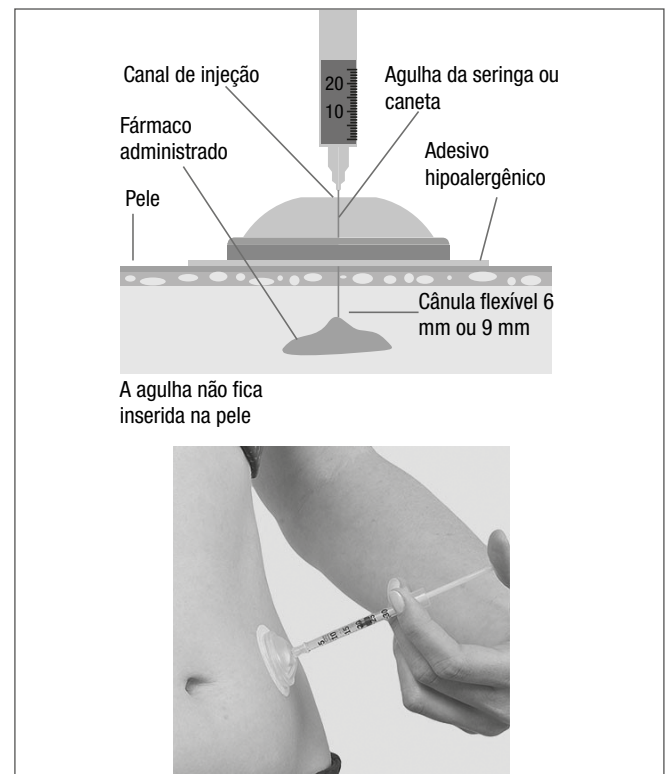
### Dispositivos de injeção de insulina subcutânea

Os cateteres de entrada subcutâneos ou portas de injeção, como o i-Port Advance® (Medtronic MiniMed, Northridge, Califórnia), são dispositivos inseridos no tecido subcutâneo para a administração direta de medicações. O i-Port Advance® é um dispositivo circular que possui uma agulha de inserção aplicada em um ângulo de 90° e em seguida retirada, ficando sob a pele apenas a cânula flexível que será a porta de entrada da medicação no tecido subcutâneo. Uma camada adesiva permite que o i-Port Advance® se prenda à pele e mantenha o dispositivo no lugar. Ele pode ser aplicado nos mesmos locais do corpo em que se aplica insulina diretamente por agulhas ou canetas: abdome, parte de trás do braço, quadris e lateral externa das coxas. Seu espaço residual é pequeno (cerca de 0,0026 mL), portanto pode ser usado mesmo para a administração de doses tão baixas quanto 0,5 UI

de insulina, por meio de canetas ou seringas, desde que as agulhas tenham entre 5 e 8 mm de comprimento. O I-Port Advance® pode ser mantido na pele por até 3 dias ou 75 injeções e utilizado com insulinas de ação prolongada ou rápida (sendo orientado aplicar a de ação rápida pelo menos 1 hora antes da lenta). Dessa forma, por reduzirem o número de injeções diárias, principalmente no caso de pacientes em terapia de múltiplas doses de insulina, os dispositivos ajudam pacientes a superar problemas com dor, facilitando a adesão e aceitação à insulino terapia.<sup>32-34</sup>

Um estudo avaliou o uso de i-Port em 55 pacientes (média de idade de 14,96 anos, 92,7% indivíduos com DM1) tratados com insulina. Ele mostrou que o dispositivo melhorou a adesão ao uso de insulina, reduziu complicações relacionadas ao diabetes e a frequência de hipoglicemias. A complicação mais comum relatada com o i-Port foram lesões de pele no sítio de aplicação.<sup>35</sup>

### Insulina inalatória



**Figura 12.** i-Port Device.

Fonte: <https://www.medtronicdiabetes.com/products/i-port-advance>

A tecnologia também se aplica à própria insulina. A insulina injetável foi introduzida na prática clínica em 1922. Desde então, outras rotas de administração começaram a ser estudadas, como transdérmica, pulmonar, oral e nasal. A administração pulmonar ofereceu o melhor potencial, devido ao vasto meio alveolar de absorção da insulina para a circulação sistêmica.<sup>36</sup>

O primeiro estudo com insulina inalatória foi conduzido em humanos em 1924, mas foi apenas em 2006 que a FDA aprovou a primeira insulina inalatória a pacientes com DM1 e DM2: a Exubera (Nektar Therapeutics/Pfizer), derivada de insulina humana recombinante disponível como um pó de insulina seco em *spray*.

Entretanto, a Exubera foi retirada no mercado pouco tempo depois por baixa aceitação. Vários fatores contribuíram para a sua falha, como o alto custo do inalador, a dosagem em miligramas (que pode ter confundido pacientes que estavam recebendo insulino-terapia convencional medida em unidades), o tamanho grande do dispositivo, a advertência da FDA sobre o potencial para câncer de pulmão, além da necessidade de dose mais elevada comparada com insulinas subcutâneas devido à sua absorção ineficiente.<sup>36,37</sup>

Então, novas estratégias para a administração de insulina inalatória continuaram a ser pesquisadas, e em julho de 2014 a FDA aprovou a Afrezza (MannKind Corp./Sanofi-Aventis) para pacientes com DM1 e DM2. Essa nova insulina inalatória emprega um dispositivo de inalação menor e mais fácil de usar do que o da Exubera. Em 2019, a Anvisa aprovou o uso dessa insulina no Brasil.

A Afrezza usa uma tecnologia chamada Technosphere, que adere e microencapsula a insulina de ação rápida e assim a transporta pelo pulmão. Quando inaladas, as partículas de insulina Technosphere dissolvem-se no pulmão e entram na camada mucosa dos alvéolos, onde são rapidamente absorvidas pela circulação. Ela tem, portanto, rápido início de ação, caracterizado por um aumento acentuado nas concentrações séricas, atingindo níveis máximos após 12 a 15 minutos. Sua duração de ação é curta e desaparece em aproximadamente 160 a 180 minutos.<sup>36,38</sup> Está disponível como cartuchos de uso único de 4, 8 e 12 unidades. Quando são necessárias mais de 12 unidades, deve-se utilizar uma combinação de cartuchos para atingir a dose-alvo. Para pacientes que não utilizam insulina, é orientado iniciar com 4 UI, administradas no início de cada refeição. Em pacientes que já recebem insulina subcutânea prandial, deve ser utilizada uma tabela de conversão de doses em que, em geral, cada unidade de insulina rápida subcutânea corresponde a cerca de 1,5 unidade de insulina Afrezza.

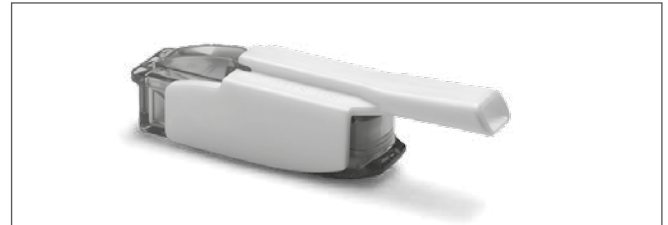
Em uma metanálise que avaliou 12 estudos (n = 5.273) com DM1 e DM2, a redução de HbA1c foi maior com insulina subcutânea do que com Afrezza (diferença de 0,16%, IC 95% de 0,06-0,25, 8 estudos). Entretanto, a insulina inalatória foi associada a menor ganho de peso (diferença de -1,1 kg, -2,1-1,6, 3 estudos) e menor risco de hipoglicemia grave (*odds ratio* de 0,61, IC 95% de 0,35-0,92, 5 estudos). A metanálise também mostrou que houve maior incidência de tosse nos grupos em uso de insulina inalatória, bem como redução da VEF1 (diferença de -0,038, -0,049 a -0,026, 5 estudos).<sup>39</sup>

Já um estudo em pessoas com diabetes tipo 1 mostrou que a redução da HbA1c no grupo em uso de insulina inalatória (n = 174) foi não inferior ao de insulina rápida asparte (n = 171) em 24 semanas de avaliação, com o benefício de menor ganho de peso e menos hipoglicemias, mas aumento da incidência de tosse. A dose de insulina basal nos pacientes em uso de insulina inalável foi maior em comparação àqueles em uso da insulina subcutânea asparte.<sup>40</sup> Como os cartuchos de insulina inalatórios só estão disponíveis em doses unitárias de 4, 8 e 12 unidades, doses menores de insulina prandial em DM1 são uma limitação potencial.<sup>41</sup>

Os candidatos ao uso de TI são pacientes com hipoglicemias frequentes, enquanto usam insulina subcutânea de curta ação, particularmente hipoglicemia pós-prandial tardia, pacientes com fobia por agulha e aqueles que não toleram insulina subcutânea devido a reações de pele.<sup>38</sup> Ela é contrain-

dicada a pacientes com doenças pulmonares (como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica), além de tabagistas. Os indivíduos devem ter sua função pulmonar avaliada por espirometria antes do início do tratamento, após 6 meses de uso e anualmente a partir de então. Deve-se considerar a interrupção da terapia naqueles com um declínio de 20% ou mais da linha de base no VEF1 na espirometria.<sup>39</sup>

## Conclusão



**Figura 13.** Dispositivo inalatório da insulina Afrezza.

Disponível em: <https://www.afrezza.com/afrezza-users>

Diversas são as novas tecnologias para o monitoramento e controle do diabetes sendo criadas e aperfeiçoadas. No contexto da monitorização glicêmica, o aperfeiçoamento dos sensores para medidas cada vez mais acuradas é uma realidade. Os sistemas de leitura de glicose em *flash* também vieram como produtos inovadores, facilitando a leitura das glicemias sem necessidade de calibração. Os sensores implantáveis podem ser usados por maior período, mas necessitam de inserção no subcutâneo por um profissional habilitado. Os sistemas de infusão de insulina vieram inicialmente como forma de administração de insulina inovadora e hoje já estão integradas a sistemas de monitorização contínua de glicose, inclusive com a suspensão de insulina no contexto de hipoglicemia ou de sua previsibilidade. O sistema híbrido de alça fechada também já foi lançado no mercado, fazendo cálculo de dosagem de insulina basal a partir de dados do monitoramento contínuo de glicose. Mesmo as insulinas têm ganhado modernização e novas tecnologias de administração, como visto com a insulina inalatória. Todas essas inovações são ferramentas indicadas para uma melhoria do controle glicêmico, associada à redução dos episódios de hipoglicemias. O adequado conhecimento dos médicos e dos demais profissionais de saúde, aliado à educação dos pacientes para utilização, é indispensável para um melhor e correto aproveitamento das tecnologias disponíveis.

## 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. 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.



4. Gross TM, Mastrototaro JJ. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2000;2 Suppl 1:S19-26.
5. American Diabetes Association. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S81-S89.
6. 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.
7. 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.
8. Welsh JB, Gao P, Derdzinski M, Puhf S, Johnson TK1, Walker TC, et al. Accuracy, Utilization, and Effectiveness Comparisons of Different Continuous Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(3):128-32.
9. Dexcom G6 User Guide [Manual]. Dexcom, Inc.; 2019. [acesso em 2019 ago. 27]. Disponível em: <https://s3-us-west-2.amazonaws.com/dexcompdf/G6-CGM-Users-Guide.pdf>
10. 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.
11. 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.
12. Deiss D, Szadkowska A, Gordon D, Mallipedhi A, Schütz-Fuhrmann I, Aguilera E, et al. Clinical Practice Recommendations on the Routine Use of Eversense, the First Long-Term Implantable Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(5):254-64.
13. Christiansen MP, Klaff LJ, Bailey TS, Brazg R, Carlson G, Tweden KS, et al. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy and Safety of an Implanted Continuous Glucose Sensor: The PRECISION Study. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(5):231-7.
14. Eversense XL [Internet]. [acesso em 2019 ago. 27]. Disponível em: <https://ous.eversensedidiabetes.com/user-guides/>
15. 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(11):111-7.
16. Mazze R, Akkerman B, Mettner J. An Overview of Continuous Glucose Monitoring and the Ambulatory Glucose Profile. *Minn Med*. 2011;94(8):40-4.
17. 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. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(3):198-211.
18. Matthaei S. Assessing the value of the Ambulatory Glucose Profile in clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2014;14:148-52.
19. Matthaei 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.
20. Minicucci WJ. Diabetes: uso de bomba de infusão contínua e sensores de glicose. In: Lyra R, Cavalcanti N, organizadores. *Diabetes mellitus*. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2006.
21. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1616-24.
22. Schaepelynck P, Darmon P, Molines L, Jannot-Lamotte MF, Treglia C, Raccach D. Advances in pump technology: insulin patch pumps, combined pumps and glucose sensors, and implanted pumps. *Diabetes Metab*. 2011;37 Suppl 4:S85-93.
23. OmniPod® [Internet]. [acesso em 2019 ago. 27]. Disponível em: <https://www.myomnipod.com/Omnipod-system>
24. Accu-Check® Solo. [Internet]. [acesso em 2019 ago. 27]. Disponível em: [https://www.accu-check-congresses.com/attd/wp-content/uploads/sites/22/2019/02/180516\\_AC\\_Solo\\_Brochure\\_EN\\_preview.pdf](https://www.accu-check-congresses.com/attd/wp-content/uploads/sites/22/2019/02/180516_AC_Solo_Brochure_EN_preview.pdf)
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Beck RW, Calhoun P, Kollman C. Challenges for Outpatient Closed Loop Studies: How to Assess Efficacy. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(1):1-3.
29. 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.
30. Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):94-95.
31. Garg SK, Winzimer 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):155-163.
32. Hanas R, de Beaufort C, Hoey H, Anderson B. Insulin delivery by injection in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(5):518-26.
33. Medtronic. i-Port Advance™ injection port. [Internet]. [acesso em 2019 jul. 18]. Disponível em: <https://www.medtronicdiabetes.com/products/i-port-advance>
34. Riley D, Raup GH. Impact of a subcutaneous injection device on improving patient care. *Nurs Manage*. 2010;41(6):49-50.
35. Khan AM, Alswat KA. Benefits of Using the i-Port System on Insulin-Treated Patients. *Diabetes Spectr*. 2019;32(1):30-35.
36. Goldberg T, Wong E. Afrezza (Insulin Human) Inhalation Powder: A New Inhaled Insulin for the Management Of Type-1 or Type-2 Diabetes Mellitus. *P T*. 2015;40(11):735-41.
37. Mohanty RR, Das S. Inhaled Insulin - Current Direction of Insulin Research. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(4):OE01-OE02.
38. Mikhail N. Place of technosphere inhaled insulin in treatment of diabetes. *World J Diabetes*. 2016; 7(20):599-604.
39. Pittas AG, Westcott GP, Balk EM. Efficacy, safety, and patient acceptability of Technosphere inhaled insulin for people with



- diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(11):886-94.
40. Bode BW, McGill JB, Lorber DL, Gross JL, Chang PC, Bregman DB; Affinity 1 Study Group. Inhaled Technosphere Insulin Compared With Injected Prandial Insulin in Type 1 Diabetes: A Randomized 24-Week Trial. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2266-73.
41. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S90-S102.

## **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.<sup>1-4</sup> 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.<sup>1,5</sup>

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.<sup>6,7</sup> De modo semelhante, melhorar os níveis pressóricos e de lipídios pode ser eficaz na redução de eventos cardiovasculares.<sup>8,9</sup> As escolhas alimentares promovem efeito direto sobre o equilíbrio energético e, por conseguinte, sobre o peso corporal e os níveis pressóricos e de lipídios plasmáticos.

Por muito tempo, acreditou-se na prescrição alimentar restritiva e com exclusão total dos alimentos com sacarose para o tratamento dietético do DM, mas, com o estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT, 1993), houve uma “reviravolta”, sobretudo para o DM1, que passou a considerar a inclusão da sacarose no rol dos carboidratos do plano alimentar. Embora se saiba que a ingestão de carboidrato influencia diretamente os níveis de glicose pós-prandial, sendo ele o macronutriente de maior preocupação no manejo glicêmico,<sup>6,10</sup> a terapia nutricional se concentra no equilíbrio dos macronutrientes para a manutenção do bom controle metabólico.

Evidências científicas demonstram que a intervenção nutricional tem impacto significativo na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) no DM1 e DM2, após 3 a 6 meses de seguimento com profissional especialista, independentemente do tempo de diagnóstico da doença.<sup>11,12</sup> 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 melhor adesão ao plano alimentar prescrito.<sup>5,12-15</sup> A abordagem do manejo nutricional não deve ser somente prescritiva, mas também 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.<sup>2</sup>

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. A dieta mediterrânea é citada na literatura como referência de padrão saudável para a população ocidental por promover a longevidade e ser capaz de reduzir 9% da mortalidade geral por doenças cardiovasculares.<sup>16</sup> No Brasil, o Guia Alimentar para a População Brasileira<sup>17</sup> sugere a mistura “Arroz com feijão” como a base da alimentação por apresentar excelente combinação de aminoácidos, além do incentivo ao consumo de alimentos *in natura* ou minimamente processados e preparações culinárias em vez de alimentos ultraprocessados, com vistas ao consumo saudável e ao combate à obesidade.

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 desempenhar 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 a sobrepeso e obesidade, parece exercer papel preponderante no surgimento da doença.<sup>1-4</sup>

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 *American Diabetes Association* (ADA), da *Diabetes UK*, da *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.<sup>1-4</sup>

Segundo definição do *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.<sup>18</sup> A conduta nutricional direcionada a indivíduos com DM1 e DM2, pré-diabetes e DM 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.<sup>19</sup>

A abordagem nutricional individualizada requer mudanças no estilo de vida e objetivos que possam resultar em intervenções dietéticas complexas. Para essa individualização, é necessário conhecer alguns aspectos relacionados ao contexto da produção e do consumo dos 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.<sup>1</sup>

A orientação nutricional tem como alicerce uma alimentação variada e equilibrada. Além disso, o foco é atender às neces-

sidades nutricionais em todas as fases da vida. Essa terapia tem como objetivos, ainda, manutenção/obtenção de peso saudável, 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.<sup>1,3,4,7</sup>

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.<sup>20</sup> Sendo assim, a ingestão dietética em pacientes com DM (Quadro 1) segue recomendações semelhantes àquelas definidas para a população geral, considerando-se todas as faixas etárias.<sup>18</sup>

**Quadro 1.** Composição nutricional do plano alimentar indicado para pessoas com diabetes mellitus.

Macronutrientes	Ingestão recomendada diária
Carboidratos (CHO)	45 a 60%; é possível usar padrões alimentares com menor teor de carboidratos para DM2 de forma individualizada e acompanhada por profissional especializado
Sacarose	Máximo 5 a 10% do VET
Frutose	Não se recomenda adição aos alimentos
Fibra alimentar	Mínimo 14 g/1.000 kcal, 20 g/1.000 kcal para DM2
Gordura total (GT)	20 a 35% do VET; dar preferência para ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados; limitar saturados em até 10% e isenta de trans
Proteína	15 a 20% do VET
Micronutrientes	Ingestão recomendada diária
Vitaminas e minerais	Seguem as recomendações da população sem diabetes

VET: valor energético total (considerar as necessidades individuais, utilizando parâmetros semelhantes aos da população sem diabetes, em todas as faixas etárias).

## Educação nutricional em diabetes

O ponto-chave da boa condução do diabetes é o envolvimento do paciente e dos familiares como parte ativa de todo o processo, de modo a desenvolver o autoconhecimento e auxiliando na tomada de decisão.<sup>1</sup>

A educação voltada para a autogestão do DM é o processo de facilitação de conhecimentos, habilidades e capacidades necessárias ao 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.<sup>1,21</sup>

Serviços multidisciplinares que promovam educação em diabetes devem incentivar o conhecimento e desenvolver habilidades necessárias ao autocuidado, sempre com a colaboração ativa da equipe de saúde. Esta deve ser especializada em diabetes e preparada para incentivar mudanças de estilo de vida e que contribua para melhorar os desfechos clínicos, o estado de saúde e a qualidade de vida. Devem considerar a individualização do tratamento com relação ao nível de resposta de cada paciente, bem como de apoio social, familiar e de fatores psicossociais que afetem o autogerenciamento do indivíduo, tudo isso como parte dos cuidados clínicos de rotina.<sup>1</sup>

A *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 indivíduos com a doença incluírem 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.<sup>22</sup>

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).<sup>2</sup> 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.<sup>22,23</sup>

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).<sup>22,23</sup> As principais características do processo de educação em diabetes são:

- Participação efetiva do paciente e familiares no autogerenciamento contínuo da doença;
- Reavaliação em quatro momentos críticos: diagnóstico, anualmente, no surgimento de complicações ou algum tipo de mudança no tratamento;

- Principais objetivos: avaliação dos resultados clínicos, condição geral de saúde e qualidade de vida;
- Centralização no paciente, mas podendo utilizar-se de ferramentas de grupos e/ou tecnologias;
- Promoção de melhores resultados e redução de custos do tratamento.<sup>1</sup>

## 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 seja 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).<sup>24</sup> 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. 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 kg por semana.<sup>25</sup>

Há evidências crescentes de que os alimentos e seus componentes podem ser implementados na prevenção e no controle do DM2.<sup>26</sup> Incentivar a perda de peso estruturada em um plano alimentar reduzido em calorias associado à prática de atividade física é de suma importância para aqueles com alto risco de desenvolver DM2 com sobrepeso ou obesidade. Com base em estudos de intervenção, os padrões alimentares que podem ser úteis àqueles com pré-diabetes incluem um plano alimentar mediterrânico e um plano alimentar de baixo teor calórico.<sup>1</sup> Muitas evidências epidemiológicas e ensaios clínicos demonstram que a dieta mediterrânea 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.<sup>27</sup> O consumo de iogurte (80 g/dia) apresentou relação não linear inversa com o DM2, indicando risco 14% menor para o seu desenvolvimento.<sup>28</sup>

Mais estudos são necessários para determinar se um plano alimentar de baixo carboidrato é benéfico a pessoas com pré-diabetes. As evidências sugerem que a qualidade geral dos alimentos consumidos é mais importante do que a restrição de algum grupo de nutrientes.<sup>29</sup>

Não há uma estratégia alimentar universal para prevenir o diabetes ou retardar o seu início, uma vez que a individualidade bioquímica deve ser considerada. Em associação à manutenção do peso corporal e a uma alimentação saudável (caracterizada por ingestão maior de grupos de alimentos geralmente recomendados para a promoção da saúde, par-

ticularmente 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) é 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 em longo prazo.<sup>30</sup>

## Balço energético e controle do peso

A globalização e a transição nutricional que ocorreram nas últimas décadas nos países em desenvolvimento promoveram uma rápida elevação nos casos de sobrepeso e obesidade no mundo. No Brasil, o excesso de peso já atinge mais de 50% da população com aumento expressivo no percentual de sobrepeso e obesidade na infância.<sup>31</sup> O aumento do excesso de peso em adolescentes pode estar associado à instalação precoce da síndrome metabólica<sup>32</sup> e ao risco do desenvolvimento do DM2. O controle do peso corporal é importante para todas as pessoas, independentemente do tipo de DM. Conway e colaboradores<sup>33</sup> observaram tendência de aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade maior entre as pessoas com DM1, quando comparados à população em geral. Estudos realizados no Brasil com DM1 atendidos em hospitais universitários observaram que a cada quatro pacientes um já apresentava sobrepeso.<sup>34,35</sup>

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. 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.<sup>1</sup>

A avaliação do estado nutricional nos indivíduos com DM é uma ferramenta fundamental para identificar e tratar possíveis desvios no peso. O estado nutricional é o resultado do equilíbrio entre o consumo de nutrientes e o gasto energético do organismo para suprir as necessidades nutricionais.<sup>36</sup> Os dados usados para avaliação nutricional na prática clínica compreendem índices específicos para crianças como peso/idade, estatura/idade e o índice de massa corporal a todas as idades. Nos adultos, uma medida adicional, como a da circunferência da cintura, pode estimar risco cardiovascular; embora seja de fácil obtenção, verificam-se dificuldades na localização da medida, que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) deva ser o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca.<sup>37</sup>

Reduzir a ingestão de calorias e modificar o estilo de vida podem beneficiar adultos com sobrepeso ou obesos com DM e também aqueles em risco de desenvolver diabetes (A). Foi demonstrado que a redução moderada de peso, definida como a redução sustentada de 5 a 7% 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 de 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.<sup>38</sup>

## Macronutrientes

### Carboidratos

A distribuição ideal de macronutrientes, incluindo os carboidratos, pode variar de acordo com os objetivos e metas individualizados.<sup>1-3</sup>

Embora existam inúmeros estudos com diferentes proporções de carboidratos, ainda não é possível afirmar uma proporção específica desse nutriente para pessoas com diabetes e se essa proporção é diferente da população em geral.<sup>1</sup>

Vale destacar que a OMS não recomenda concentrações inferiores a 130 g/dia para adultos, por ser uma importante fonte de substrato energético cerebral e para outros processos metabólicos.<sup>5,39</sup>

Como o carboidrato é o nutriente que exerce maior influência na variabilidade glicêmica pós-prandial, as evidências atuais sugerem que o tipo de carboidrato independente da proporção tem grande relevância.<sup>39</sup> Isso porque carboidratos, quando consumidos na forma de açúcares ou amido, apresentam respostas diferentes daqueles consumidos prioritariamente com fibras, compostos bioativos, vitaminas, minerais e baixo teor de gorduras. Além disso, a resposta pode ser mais lenta e menos exacerbada conforme a forma de consumo.<sup>39</sup>

A individualização da avaliação alimentar e do plano alimentar tem como objetivo identificar as características desse consumo e adequá-las às metas glicêmicas propostas.<sup>1,39</sup> Embora não exista uma proporção fixada, a redução de carboidratos não deve ser tão acentuada a ponto de promover aumento no consumo de ácidos graxos saturados, já sabidamente relacionados ao aumento da prevalência de doença cardiovascular (DCV) nessa população.<sup>3</sup>

Muitos estudos têm sido conduzidos a fim de fixar uma quantidade ótima de carboidratos para pessoas com diabetes. Revisões sistemáticas e metanálises com estudos que avaliaram dietas entre 4 e 45 g por dia não demonstraram efeitos consistentes na redução da HbA1c. Entretanto, o consumo reduzido de carboidratos, quando associado a gorduras monoinsaturadas, fibras e atividade física, trouxe resultados em relação ao perfil lipídico, à pressão arterial e perda de peso em pessoas com DM2.<sup>40</sup>

No entanto, o seguimento após 1 ano daqueles que cumpriram a dieta *low carb* (LC) ou baixa em carboidratos, *versus* a dieta normal nesse nutriente, não foi diferente, analisando especificamente o quanto as pessoas conseguem seguir por longo tempo a restrição de carboidratos.<sup>41-44</sup>

O estudo PURE (*The Prospective Urban Rural Epidemiology*) avaliou a associação dos macronutrientes com as doenças cardiovasculares e encontrou associação entre a ingestão excessi-

va 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 valor energético total – VET), e não foi avaliado o tipo de carboidrato consumido.<sup>45</sup>

Recentemente, foi publicado na revista *Lancet* um estudo com 15.428 pessoas, que comparou diferentes proporções de ingestão de carboidratos e risco de mortalidade. Foi feito um seguimento de 25 anos, e os achados foram que tanto altas quanto baixas porcentagens de carboidratos na dieta foram associadas a aumento da mortalidade, com risco mínimo observado em 50 a 55% da ingestão de carboidratos.

Ademais, em uma revisão sistemática seguida de metanálise, Reynolds e colaboradores (2019) trazem informações importantes sobre indicadores e marcadores de qualidade de carboidratos. A pesquisa foi solicitada pela OMS para informar o desenvolvimento de recomendações atualizadas em relação à ingestão de carboidratos. Quanto ao consumo de cereais integrais em estudos de dose-resposta, o consumo de 15 g/dia foi associado positivamente ao controle do DM2.<sup>46</sup>

Diretrizes internacionais sobre diabetes lançadas nos últimos anos reforçam com alto grau de evidência (A) a importância da inclusão de cereais integrais como parte da alimentação diária.<sup>1-3</sup>

### Índice glicêmico

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.<sup>47,48</sup> Nesse sentido, algumas sociedades recomendam especificamente o uso de dietas de baixo IG como estratégia primária para o melhor controle do diabetes.<sup>4</sup>

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.<sup>10,46,47,49</sup> 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 possa trazer benefícios adicionais quando o total de carboidratos da refeição é contabilizado (B).<sup>1,3</sup> 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.

Embora o IG não tenha trazido resultados expressivos na redução da HbA1c, o conceito atual de tempo no alvo para a glicemia pode favorecer mais estudos nesse campo. Isso porque o IG auxilia na predição da glicemia pós-prandial, especialmente de alimentos isolados e as flutuações inerentes a esse consumo.<sup>39</sup>

### Açúcares

Os açúcares livres referem-se aos monossacarídeos (glicose, galactose e 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.<sup>10</sup> 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).<sup>1,3,50,51</sup>

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 para a população em geral, desde 2015,<sup>50</sup> que a ingestão de sacarose não ultrapasse 5% do VET diário. Em nota técnica nº 01/2017, a Sociedade Brasileira de Diabetes incluiu como recomendação porcentagem de 5% também para quem tem diabetes. Destaca-se que a recomendação de até 10% de sacarose por dia é o mínimo para beneficiar a saúde. No entanto, reduzir essa porcentagem para 5% parece proporcionar efeitos positivos adicionais.<sup>50</sup> A recomendação deve ser clara para o consumo de açúcares ocultos em alimentos industrializados, especialmente em bebidas açucaradas e alimentos ultraprocessados (A), 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. Para a OMS, é preciso adotar políticas públicas que estimulem hábitos alimentares mais saudáveis, que promovam mudanças na rotulagem de alimentos e que re-

gulem a comercialização de produtos alimentares e bebidas não alcoólicas ricos em açúcares.<sup>50</sup>

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.<sup>17</sup>

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.<sup>1,2,17</sup>

## Low carb

O uso da estratégia LC tem atraído muita atenção nos últimos anos, com artigos sugerindo que essa deve ser a abordagem de gerenciamento para diabetes. No entanto, a definição de um LCD (*low carb diet*) é inconsistente. Feinman e colaboradores (2015)<sup>52</sup> definiram a LCD como menos que 45% de energia de carboidratos. O estudo baseia-se no fato de que, antes da epidemia da obesidade, o percentual de carboidratos da dieta continha cerca de 43%.

As proporções para definição de quantidade de carboidratos em estratégias LC podem variar com o país ou a região,<sup>39</sup> entretanto, no Brasil, a classificação de 26 a 45% é bastante aceita. O Quadro 2 indica essa classificação com relação à dose de carboidratos na alimentação.

**Quadro 2.** Classificação dos percentuais de carboidratos na dieta.

	Carboidrato (%)	Gramas
Habitual – DRI	45 a 65	Individualizado
<i>Low carb diet</i> (LCD)	26 a 45	< 130/dia
<i>Very low carb</i> (VLC)	< 26	Individualizado
Dieta cetogênica com muito baixo carboidrato (VLCKD)	< 10	20 a 50

Adaptado de Feinman RD *et al.*, 2015.<sup>52</sup>

Alguns estudos indicaram melhora do controle glicêmico e da sensibilidade à insulina ao comparar dietas com baixa concentração de carboidratos, reforçando que dietas com baixo teor desse nutriente podem ser benéficas.<sup>53-56</sup> 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.<sup>57-60</sup> Apesar dos resultados inconclusivos de diversos estudos, tem-se por consenso que a monitoração da quantidade de carboidratos das refeições é uma estratégia útil para melhorar os níveis glicêmicos pós-prandiais.

As diretrizes britânicas de diabetes de 2018<sup>2</sup> trazem que a adesão em longo prazo a uma dieta LC é baixa. Em estudos randomizados publicados recentemente, foi observado o controle adequado entre 3 e 6 meses de dieta e perda de adesão após 12 e 24 meses. Entretanto, também citam que durante o

tratamento foi observada redução da necessidade de uso de medicamentos para diabetes.<sup>61,62</sup>

O estudo Direct, conduzido com indivíduos com DM2 submetidos a dietas de muito baixas calorias, tiveram achados de remissão do diabetes. Entretanto, é importante salientar que o protocolo aplicado inclui dieta VLCD (*very low calories diet*) com cerca de 825 a 853 kcal/dia. Não houve restrição de carboidratos nesse protocolo, sendo que a dieta de fase inicial foi de 59% de carboidratos, 13% de gordura, 26% de proteína e 2% de fibra por 3 meses, seguida por dieta de reintrodução de alimentos de 2 a 8 semanas com 50% de carboidratos, 35% de gordura e 15% de proteína.<sup>63,64</sup>

Não foram encontrados estudos que reportam a segurança de dietas muito baixas em carboidratos em pessoas com diabetes, e que essas dietas, quando extremamente restritivas, têm efeitos cetogênicos e podem ser preocupação àqueles com risco de cetoacidose ou em uso de inibidores da SGLT2 ou insulina.<sup>2,3</sup>

Em publicação recente, *Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report*, a ADA indica o termo MNT (*medical nutrition therapy*) como estratégia fundamental para o manejo do diabetes, a qual deve ser conduzida por profissional nutricionista legalmente habilitado e com experiência no manejo do diabetes, visto que é uma patologia de múltiplas faces e requer cuidado intensivo.<sup>2</sup> Dessa forma, a adoção ou não de dietas restritas em carboidratos deve ser sempre acompanhada por um profissional que reforce, junto ao paciente, quais são as estratégias disponíveis e qual é a mais adequada para cada caso (A), reforçando que LC não é a retirada total dos carboidratos da dieta.

## 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.<sup>65-67</sup>

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.<sup>65,66</sup> 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.<sup>12,46,67,68</sup> O consumo de três ou mais porções de cereais integrais é indicado para o alcance da recomendação (B).<sup>4,46</sup>

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 e dos lipídios séricos (B).<sup>68</sup>

Alguns estudos de coorte demonstram que dietas ricas em fibra dietética estão associadas a menor risco de DCV. A Atualização da 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).<sup>68</sup> Ademais, estudo realizado para avaliar a suplementação de fibras solúveis em pacientes dislipidêmicos e com diabetes observou que, após 12 semanas de consumo de 6 g de fibra solúvel extraída da farinha da casca do maracujá, pacientes suplementados tiveram redução dos níveis de glicose ( $p = 0,035$ ).<sup>69</sup>

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 britânica nas diretrizes de 2018<sup>2,3</sup> sugerem o consumo mínimo de 20 g/1.000 kcal. A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda, para o controle dos lipídios séricos, o consumo de no mínimo 25 g ao dia para a prevenção de DCV (A).<sup>68</sup>

Já uma metanálise realizada por intermédio da OMS para propor novas recomendações de fibras sugere que o consumo de fibra dietética total não seja inferior a 25 a 29 g por dia com benefícios adicionais para consumo acima de 30 g.<sup>46</sup>

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.

A proporção de fibra solúvel, ainda que não fixada, deve ser o suficiente para promover os benefícios na resposta glicêmica. A *Canadian Diabetes Association* recomenda entre 10 e 20 g ao dia de fibra solúvel,<sup>3</sup> enquanto a Sociedade Brasileira de Cardiologia indica 6 g com benefícios no controle lipídico.<sup>68</sup> Entretanto, a tolerância é individual e deve ser considerada para a prescrição.

Recentemente, o consumo de fibras, especialmente fibras prebióticas, estão relacionadas com a melhora da saúde intestinal. A dieta rica em fibras, quando associada ao consumo de um padrão alimentar mediterrâneo, promove aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) por meio da fermentação bacteriana. Os mecanismos associados à maior circulação de butirato, acetato e propionato no lúmen intestinal reduz a endotoxina LPS (lipopolissacarídeo), que em estudos recentes é fortemente associada à resistência à insulina.<sup>2,70,71</sup>

Com relação à fibra prebiótica, não se tem fixado uma recomendação específica em diabetes, mas se acredita que o consumo mínimo de 4 g ao dia de fruto-oligossacarídeos ou inulina já contribuiria com a melhora da microbiota intestinal. Os prebióticos podem ser obtidos na forma natural em sementes e raízes de vegetais como chicória, cebola, alho, alcachofra, aspargo, cevada, centeio, grãos de soja, grão-de-bico e tremoço. Há indicativos de que a fibra industrializada é mais bem tolerada que a advinda dos alimentos.<sup>72,73</sup>

Dessa forma, de acordo com novas evidências, recomenda-se a quantidade de 20 g de fibra dietética para cada 1.000 kcal ingeridas para homens e mulheres com DM2 e, no mínimo, 14 g/1.000 kcal para pessoas com DM1 sem síndrome metabólica.<sup>2,3,39</sup>

## Proteínas

Não há evidências de que a ingestão proteica usual para a maioria dos indivíduos (1 a 1,5 g/kg de peso corporal/dia), representando de 15 a 20% da ingestão total de energia, precise ser modificada para aqueles com diabetes e função renal preservada.<sup>3</sup>

A prescrição de proteína deve ser individualizada, considerando-se o diagnóstico nutricional, as necessidades de crescimento e desenvolvimento e o controle glicêmico. Além disso, essa ingestão em gramas por kg/dia deve ser mantida ou aumentada com dietas de baixo consumo energético.<sup>74</sup>

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.<sup>75</sup>

Algumas pesquisas sugerem o aumento da ingestão usual de proteínas para 1,5 a 2 g/kg de peso corporal/dia, ou 20 a

30% da ingesta total de energia, durante o processo de redução de peso em pacientes com sobrepeso e obesos com DM2 e função renal preservada.<sup>74</sup>

Para aqueles com doença renal (albuminúria e/ou taxa de filtração glomerular reduzida estimada), a proteína dietética deve ser mantida na dose diária recomendada de 0,8 g/kg de peso corporal/dia.<sup>3</sup> 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.<sup>2,39,75-77</sup> Ao usar uma dieta baixa em proteínas, a monitoração do estado nutricional deve ser contínua para a prevenção de desnutrição. A quantidade e a qualidade da proteína devem ser adequadas para atender às necessidades de aminoácidos essenciais.<sup>3</sup>

É importante destacar que, após o início de terapia renal substitutiva, as recomendações nutricionais devem ser reajustadas, pela perda de nutrientes durante o procedimento, principalmente a proteica.<sup>1</sup>

## Lipídios

As principais diretrizes internacionais não se fundamentam exclusivamente na recomendação alimentar baseada no percentual de gorduras da dieta, mas sugerem o seguimento de padrões alimentares saudáveis. Estes contemplam a retirada de ácidos graxos trans, a inclusão de alimentos fontes de ácidos graxos monoinsaturados (MONO) e poli-insaturados (POLI) e o controle no consumo de ácidos graxos saturados, priorizando o consumo de carnes magras, leite desnatado e consumo mínimo de carnes processadas. A dieta do Mediterrâneo e a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), as quais têm, respectivamente, aumento da razão entre ácidos graxos monoinsaturados e saturados e menor percentual de lipídios totais, são aquelas que melhor representam as características do tipo de alimentação recomendada atualmente (A).<sup>1,78</sup>

O seguimento desses padrões alimentares é preconizado pelo *American College of Cardiology* e pela *American Heart Association* (AHA),<sup>79</sup> que elaboraram a atual Diretriz para o Controle do Colesterol Plasmático, a qual indica o consumo de carnes magras, peixe, leite desnatado e frutas oleaginosas como nozes e castanhas e a inclusão de óleos ricos em MONO e POLI.<sup>80</sup> Além disso, a AHA<sup>79</sup> e o Guia Alimentar Americano recomendam evitar o consumo de óleos tropicais. Essas recomendações são indicadas à prevenção primária<sup>81</sup> e secundária<sup>82</sup> da DCV aterosclerótica na população em geral e indivíduos com DM. Alguns estudos randomizados controlados mostraram ausência de benefício da dieta do Mediterrâneo sobre a concentração plasmática de colesterol em indivíduos saudáveis,<sup>83-85</sup> mas mostrou efetividade na sua redução em hipercolesterolêmicos<sup>86</sup> e indivíduos com síndrome metabólica (B).<sup>87</sup> Embora não tenha induzido redução da colesterolemia em pessoas com diabetes, a dieta do Mediterrâneo melhorou a lipemia pós-prandial, como mostrado no ensaio randomizado “Cordioprev” (A),<sup>88</sup> e em pessoas com e sem diabetes diminuiu a aterogenicidade das partículas de LDL<sup>89</sup> e aumentou a funcionalidade das HDL (B).<sup>90</sup> A adesão à dieta do Mediter-

râneo foi associada a menor recorrência de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (A).<sup>91</sup>

O estudo PREDMED-Plus, publicado recentemente, revelou melhora tanto nos parâmetros cardiovasculares como no controle glicêmico em indivíduos com diabetes como naqueles com risco de desenvolver a doença (A).<sup>92</sup>

O estudo PURE mostrou que a substituição parcial de ácidos graxos saturados por insaturados melhorou fatores de risco cardiovasculares, como o colesterol LDL e a pressão arterial.<sup>93</sup> Por outro lado, esse estudo revelou que a substituição de ácidos graxos saturados por carboidratos se associou a efeitos adversos sobre os lipídeos plasmáticos. Além disso, apesar de o estudo PURE ter mostrado aumento de mortalidade total (mas não cardiovascular) com a elevação do consumo de carboidratos, é importante salientar que os indivíduos que consumiam a menor quantidade de carboidratos e apresentaram menor mortalidade não consumiam excesso de ácidos graxos saturados (B).<sup>94</sup>

A ADA reafirma que os dados sobre o percentual ideal de gordura na dieta permanecem inconclusivos e reitera que a qualidade pode ser mais importante do que a quantidade de gordura da dieta (B).<sup>1</sup> A recomendação quanto à quantidade de gorduras na dieta (de 20 a 35% das calorias) deve considerar as condições clínicas, o perfil lipídico e a presença de fatores de risco cardiometabólico. Reforça a recomendação de que o consumo de ácidos graxos saturados deve ser controlado, uma vez que se associa a maior mortalidade entre indivíduos com diabetes<sup>95</sup> e os ácidos graxos trans devem ser evitados em razão da sua forte associação a DCV<sup>96-99</sup> e seu impacto sobre a mortalidade cardiovascular (A).<sup>100</sup>

A suplementação com ácidos graxos ômega-3 não se mostrou eficiente na redução da HbA1c, glicemia e insulina de jejum, de acordo com os dados de meta-análise,<sup>101</sup> e não melhorou a resistência à insulina em pessoas com DM2.<sup>102</sup> O estudo ORIGIN, conduzido em indivíduos com intolerância à glicose, glicemia de jejum alterada e pessoas com DM, mostrou que a suplementação com ômega-3 não reduziu a taxa de eventos cardiovasculares nesses indivíduos.<sup>103</sup>

Com relação ao colesterol alimentar, a AHA deixou de estabelecer um limite máximo para o seu consumo, em razão da baixa evidência de seu efeito sobre complicações atribuídas a aterosclerose,<sup>104</sup> AVC,<sup>105-107</sup> e DAC (B).<sup>108</sup> Nesse sentido, o Guia Alimentar Americano (2015-2020)<sup>109</sup> seguiu a mesma orientação, porém reiterou a recomendação do IOM quanto ao benefício de baixo consumo de colesterol na dieta<sup>110</sup> e afirmou que essa mudança não significa que o colesterol alimentar tenha deixado de ser importante.

De fato, uma nova análise sobre o efeito do colesterol alimentar foi feita recentemente no estudo *Lifetime Risk Poolin Project*, o qual avaliou os dados de importantes estudos de coorte, entre eles o *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), o *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA), o *Framingham Heart Study* (FHS), o *Framingham Offspring Study* (FOS), o *Jackson Heart Study* (JHS) e o *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), e sugere que a elevação do consumo de colesterol pode contribuir, de forma dose-dependente, para o aumento da incidência de doenças cardiovasculares e da mortalidade total.<sup>111,112</sup>



## Micronutrientes

### Vitaminas e minerais

A suplementação de vitaminas e minerais não é indicada para o controle do diabetes por falta de evidências científicas.<sup>1</sup> O consumo de uma dieta equilibrada e variada, na maioria das vezes, é suficiente para oferecer quantidades adequadas de micronutrientes. Todavia, os pacientes devem ser submetidos a uma minuciosa anamnese clínica com o objetivo de diagnosticar possíveis perturbações, visto que estas tendem a ser comuns em indivíduos com diabetes. As principais causas são perdas excessivas na urina, diminuição da capacidade intestinal de absorção e baixa ingestão dietética.<sup>113</sup> O uso prolongado de alguns medicamentos, como a metformina, pode causar deficiência de ácido fólico e vitamina B1.<sup>114</sup> Uma das prováveis causas da neuropatia diabética é a deficiência de vitamina B12, também evidente em indivíduos com diabetes e relacionada com o mau controle glicêmico e complicações microvasculares. Os efeitos positivos da vitamina D seriam a sensibilidade à insulina e a sua secreção, bem como a diminuição do estado inflamatório.<sup>115</sup> Todavia, não há evidências suficientes quanto ao benefício da suplementação de vitaminas em indivíduos com diabetes que não apresentem deficiência desses nutrientes (A).<sup>1</sup>

Dentre os minerais, as deficiências são mais evidentes no metabolismo do zinco e do magnésio. Uma recente metanálise mostrou que a suplementação de zinco está associada ao melhor controle glicêmico.<sup>116</sup> Todavia, a elevada concentração plasmática ou sérica do mineral pode aumentar o risco de DM2 na população em geral.<sup>117</sup> O zinco parece regular a função das ilhotas pancreáticas e promover a homeostase glicêmica.<sup>118</sup> Indivíduos com diabetes sem deficiência de zinco não apresentam efeitos adicionais da suplementação.<sup>119</sup> A concentração circulante de magnésio está inversamente associada à incidência de doenças crônicas, hipertensão e DM2. Ainda não se sabe ao certo a faixa ótima de concentração do nutriente com relação à prevenção das doenças.<sup>120</sup> A suplementação de magnésio pode produzir um efeito favorável na glicemia de jejum, perfil lipídico e pressão arterial.<sup>121</sup> A suplementação de micronutrientes não deve ser prática rotineira, pois precisa ser individualizada conforme a sua deficiência. De qualquer modo, mais estudos são necessários para comprovar os reais efeitos da suplementação e avaliar possíveis efeitos colaterais (A).<sup>1</sup>

Para atingir as necessidades diárias de vitaminas e minerais, indivíduos com diabetes devem consumir o mínimo de duas a quatro porções de frutas, pelo menos uma rica em vitamina C (frutas cítricas), e de três a cinco porções de hortaliças cruas e cozidas. Nozes, castanhas e sementes comestíveis também são excelentes fontes de micronutrientes, e inúmeros estudos apontam para benefícios à saúde.<sup>122</sup> É importante variar os tipos e as cores desses vegetais, pois cada cor corresponde a um perfil nutricional específico (A).<sup>1</sup> Em alguns grupos, como idosos, gestantes ou lactentes, vegetarianos restritos, aqueles em restrição calórica ou de carboidratos, a suplementação de multivitamínicos pode ser necessária.<sup>1,123</sup> Outras exceções são feitas ao folato, para a prevenção de doenças congênitas, e ao cálcio, para a prevenção de doença óssea.

Estudos mostram benefícios de alimentos funcionais com potenciais efeitos antioxidantes, como café, chá, cacau e canela.<sup>124-126</sup> 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.<sup>127</sup> Uma alimentação rica em frutas, hortaliças e oleaginosas pode proporcionar melhor combinação de antioxidantes.<sup>128</sup> Ademais, a suplementação rotineira de antioxidantes não é aconselhável, pela falta de evidências sobre a eficácia e pela preocupação relacionada com a segurança em longo prazo (A).<sup>1</sup>

Finalmente, suplementos à base de ervas não são recomendados a indivíduos com diabetes<sup>129</sup> e podem apresentar interações medicamentosas.<sup>130</sup> Aqueles disponíveis no mercado não são padronizados e variam em quantidade de ingredientes ativos.

### Bebidas alcoólicas

As mesmas precauções direcionadas à população em geral sobre o consumo de álcool aplicam-se aos indivíduos com diabetes.<sup>1</sup> 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.<sup>131</sup>

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. 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.<sup>4</sup>

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.<sup>132</sup> Entendem-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 o exercício físico acompanhar o consumo de bebida alcoólica, em período noturno, a glicemia deverá ser monitorada durante a noite e no dia seguinte.<sup>1</sup>

A *Canadian Diabetes Association*, por sua vez, recomenda o limite de duas doses diárias e menos de 10 drinques por semana para mulheres e três doses diárias ou menos de 15 drinques por semana para homens. A ingestão de álcool, dependendo da sensibilidade individual e da quantidade, pode mascarar sintomas de hipoglicemia, reduzir a produção hepática de glicose e aumentar a produção de corpos cetônicos.<sup>3</sup> A ingestão excessiva de etanol (> 30 g/dia) é associada a alteração da homeostase glicêmica, elevação da resistência à insulina,



hipertrigliceridemia e pressão arterial, podendo, também, ser fator de risco para acidente vascular cerebral.<sup>3</sup> 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.<sup>133</sup>

O profissional de saúde deve discutir o consumo de álcool com seus pacientes, para informá-los do possível ganho de peso 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).<sup>134</sup> 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.<sup>1</sup> Para muitos indivíduos com diabetes, a parte mais desafiadora do tratamento é seguir um plano alimentar definido e fixo. Não existem padrões para todos os indivíduos, e uma avaliação individual deve ser feita em cada caso.<sup>1</sup>

A contagem de carboidratos é uma importante ferramenta no tratamento do diabetes e deve ser inserida no contexto de uma alimentação saudável.<sup>135</sup> 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 de 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.<sup>133</sup>

Reconhecida como um método que permite maior flexibilidade nas escolhas alimentares desde a publicação do estudo DCCT, a contagem de carboidratos pode ser utilizada por qualquer pessoa com DM, tendo a sua aplicação atualmente mais consolidada no tratamento do DM1.<sup>103</sup> A participação de indivíduos com esse tipo de diabetes em programas intensivos de educação, envolvendo insulinoterapia e contagem de carboidratos, tende a resultar em melhora do controle glicêmico (A).<sup>1</sup>

A secreção fisiológica de insulina varia de acordo com a glicemia, o tamanho da refeição e sensibilidade à insulina. Por isso, a educação nutricional do paciente deve contemplar o ajuste da dose prandial com base na glicemia prévia, na quantidade de carboidrato ingerido, na sensibilidade a insulina e na presença de atividade física. Além disso, a antecipação do *bolus* pode ser eficaz e deve ser considerada.<sup>1</sup>

Dentre os métodos de contagem de carboidratos, estão a lista de equivalentes ou substitutos e a contagem em gramas.<sup>136</sup> 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.<sup>135,137,138</sup>

A maioria dos pacientes necessita de treinamento específico, realizado por nutricionista experiente, a fim de estabelecer a quantidade de carboidratos das refeições, aprendendo a medir e/ou a estimar o tamanho das porções.<sup>135,139</sup> 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.<sup>1</sup>

As pessoas com diabetes, mesmo em contagem de carboidratos, são aconselhadas a evitar bebidas açucaradas (incluindo sucos de fruta concentrados), o que parece contribuir para controlar a glicemia e o peso, reduzir o risco de DCV e esteatose hepática. Além disso, o consumo de alimentos com adição de açúcar tende a deslocar escolhas alimentares mais saudáveis e mais nutritivas.<sup>1</sup>

Indivíduos que consomem refeições contendo mais proteína e gordura do que o habitual também podem precisar de ajustes na dose de insulina na hora das refeições para compensar as excursões glicêmicas pós-prandiais tardias.<sup>140,141</sup>

## Contagem de proteínas e gorduras

Para pessoas com DM1 que recebem um programa de terapia insulínica flexível, recomenda-se a educação sobre como usar a contagem de carboidratos e, em alguns casos, como considerar o teor de gordura e proteína para determinar a dosagem de insulina nas refeições para melhorar o controle glicêmico.<sup>1</sup> Embora o carboidrato seja o macronutriente predominante que impacta a glicemia pós-prandial, diversos estudos têm demonstrado que a gordura e a proteína da dieta também podem afetar significativamente o perfil glicêmico pós-prandial. Dessa forma, ajustar a dose de insulina prandial para esses macronutrientes também pode ser benéfico. O excesso desses nutrientes pode influenciar a glicemia, aumentando o risco de hiperglicemia tardia, ou seja, depois de 2 a 8 horas após a refeição.<sup>142,143</sup> Nesse sentido, buscar ferramentas para otimizar o controle metabólico pós-prandial, por meio de algoritmos e tecnologia para definir a dose e os padrões de administração do *bolus* de insulina prandial, parece ser um recurso favorável.

Para pessoas em uso de sistema de infusão contínua de insulina, as doses extras para a contagem de proteínas e gorduras tornam-se mais seguras. Isso porque existe a possibilidade do uso de *bolus* diferenciados, como o estendido ou duplo. Esses *bolus* podem ser programados para que a insulina seja liberada em um tempo determinado e não somente imediato, coincidindo com o padrão tardio de conversão de glicose proveniente desses nutrientes. Em caso de múltiplas injeções diárias, para não haver hipoglicemia precoce, a dose de insulina extra para proteínas e gorduras deve ser feita em torno de 1 hora após a refeição.<sup>144</sup>

Destaca-se que, apesar de todos os avanços sobre o conhecimento do efeito da proteína e gordura em refeições mistas na glicemia pós-prandial, até o momento não está estabelecido o algoritmo mais seguro e de fácil utilização para definir a dose do *bolus* prandial. Logo, definir metas realistas, estimular a monitorização da glicemia e avaliar cada situação de forma individual, além de contabilizar o carboidrato consumido, parece ser o caminho mais seguro.

## 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.<sup>145</sup> Recomenda-se que o plano seja fracionado em cinco a seis refeições, três principais e de duas a três compostas por lanches. Essa recomendação considera os efeitos benéficos desse plano (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 com designação *diet*, *light* ou zero podem ser indicados no contexto do plano alimentar, mas não de maneira exclusiva, mesmo porque é importante que a base da alimentação seja composta de alimentos in natura e minimamente processados. É importante ressaltar a necessidade de respeitar as preferências individuais e o poder aquisitivo do paciente e de sua família (C).<sup>1,17</sup>

A contagem de carboidratos é uma ferramenta importante por flexibilizar as escolhas alimentares, já que o indivíduo pode-

rá controlar sua resposta glicêmica com base na quantidade de carboidratos que ingeriu. No entanto, uma abordagem mais simples para o planejamento de refeições, enfatizando o controle de porções e as escolhas alimentares saudáveis, pode ser uma alternativa eficaz à contagem de carboidratos para alguns pacientes, especialmente idosos e aqueles com baixo grau de alfabetização.<sup>1</sup>

Deve-se preconizar grande variedade de alimentos nutritivos dos grupos alimentares principais, com ingestão abundante de hortaliças (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 ricos em gordura saturada, álcool e sal/açúcar de adição. Recomenda-se ainda evitar bebidas com adição de açúcares, tais como os refrigerantes, as bebidas alcoólicas adoçadas com açúcar, as de frutas, as vitaminas, as energéticas e as esportivas.<sup>131</sup>

## Comportamento alimentar

Especialmente no início do acompanhamento nutricional, é comum que os pacientes apresentem dificuldade em aceitar e implementar as mudanças necessárias no comportamento alimentar. Muitos indivíduos apresentam resistência à mudança, e outros podem ser rigorosos demais, pela ansiedade em mudar em virtude do medo das complicações da doença.

Nesse sentido, é importante identificar o estágio de prontidão para mudança de comportamento, a fim de ajustar a abordagem nutricional e potencializar a adesão ao tratamento.<sup>1</sup>

**Quadro 3.** Estágios de mudança de comportamento e abordagem indicada.

Estágio de mudança	Perfil do indivíduo	Abordagem
Pré-contemplação	Resistente à mudança.	Acolher e motivar. Alertar sobre os riscos de não mudar.
Contemplação	Consciente da necessidade de mudar, mas acredita que não é capaz.	Identificar as dificuldades e definir juntos metas realistas.
Decisão	Deseja mudar no futuro próximo.	Estruturar um plano de mudança de comportamento baseado nas habilidades já existentes. Trabalhar expectativas.
Ação	Já iniciou o processo de mudança.	Praticar o plano de mudança. Auxiliar na resolução de problemas e reforçar comportamentos adequados.
Manutenção	Mantém as mudanças por cerca de 6 meses.	Prevenir recaídas e consolidar as mudanças realizadas.

Adaptado de Toral N; Slater B, 2007;<sup>146</sup> Molaison EF, 2002.<sup>147</sup>

No aconselhamento nutricional, deve-se investigar se o paciente buscou mudar e como foi essa experiência. É importante esclarecer que o autocuidado deve ser implementado antes de surgirem complicações clínicas, reforçando a responsabilidade do paciente no processo de mudança. Além disso, desconstruir mitos e crenças sobre a alimentação auxilia na flexibilização da dieta e favorece a adesão ao tratamento nutricional.<sup>148</sup> Portanto, o planejamento alimentar deve considerar não apenas as necessidades nutricionais, mas também preferências alimentares, cultura, acesso aos alimentos, motivação e habilidades do paciente para a mudança de comportamento alimentar.

## 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 físico e a maturação sexual. É essencial que a educação, o apoio ao autocontrole do diabetes e as terapias nutricional e psicossocial

sejam fornecidos no momento do diagnóstico e regularmente, por uma equipe multidisciplinar de especialistas treinados em manejo do diabetes pediátrico e sensível aos desafios de crianças e adolescentes com DM1 e suas famílias.<sup>51,149</sup>

As necessidades nutricionais para crianças e adolescentes com DM1 e DM2 são similares às de outros indivíduos da mesma idade. Sugere-se um plano alimentar individualizado, com base nas mesmas características de macronutrientes indicadas para o adulto, as quais devem ser adaptadas à faixa etária, levando em consideração hábitos alimentares, preferências alimentares, aspectos culturais e religiosos, atividade física, habilidades do paciente e da família em lidar com números, alfabetização e autogestão.<sup>150</sup>

Ressalta-se que o objetivo prioritário da conduta nutricional para crianças e adolescentes com DM é manter um adequado crescimento e desenvolvimento como base para o controle glicêmico.<sup>51</sup>

No atendimento a crianças e adolescentes com DM1, os profissionais envolvidos devem estar cientes da importância do envolvimento dos seus cuidadores no contexto do tratamento. Essa supervisão é fundamental, especialmente na primeira infância, e o acompanhamento constante contribui para que, gradativamente, os pacientes se tornem capazes de realizar sozinhos o seu autocontrole.<sup>137</sup>

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 estratégia nutricional para individualizar e flexibilizar a ingestão alimentar e obter bom controle glicêmico, principalmente em horários de refeições irregulares, em situações de variação de apetite e níveis de atividade física.<sup>51</sup>

A glicemia dentro da meta deve ser estimulada, e para isso todas as crianças e adolescentes com DM1 devem monitorar os níveis de glicose várias vezes ao dia (de seis a dez vezes), incluindo pré e pós-prandial, ao deitar e conforme o necessário para a segurança em situações específicas, como na atividade física e na presença de sintomas de hipoglicemia (B).

Ao estabelecer alvos glicêmicos individualizados, deve ser dedicada uma consideração especial ao risco de hipoglicemias em crianças pequenas (com idade < 6 anos), que muitas vezes são incapazes de reconhecer, articular e/ou controlar a hipoglicemia. No entanto, estudos indicam que a menor HbA1c pode ser alcançada em crianças, incluindo aquelas menores de 6 anos, sem aumento do risco de hipoglicemia grave.<sup>151,152</sup>

O aumento do uso de esquemas de insulina basal-*bolus*, bombas de insulina, monitoramento frequente da glicemia, definição de metas e melhor educação do paciente desde a infância até a adolescência tem sido associado a um maior número de crianças atingindo os alvos glicêmicos recomendados pela ADA,<sup>153,154</sup> particularmente nas famílias em que tanto os pais quanto a criança com diabetes participam em conjunto para realizar as tarefas relacionadas à doença.

Em episódios de hipoglicemia, sugere-se o consumo de 15 g de carboidratos de rápida absorção para adultos e crianças maiores, entretanto para crianças pequenas podem ser necessárias quantidades menores de 5 a 10 g de carboidratos, para restabelecer níveis normais de glicemia (Quadro 4).<sup>149</sup> A *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD)<sup>155</sup> sugere que a quantidade de carboidrato a ser ofertada para a correção da hipoglicemia deve ser ajustada de acordo com o peso (0,3 grama de carboidrato de rápida absorção por kg de peso). Por exemplo, para uma criança de 30 kg, devem-se ofertar em média 9 g de carboidrato simples, o equivalente a dois sachês de mel ou três torrões de açúcar ou 100 mL de suco de laranja ou refrigerante com açúcar.

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).

**Quadro 4.** Tratamento da hipoglicemia leve conforme a idade, descrito pela *Canadian Diabetes Association* e adaptado para alimentos brasileiros.

Idade do paciente	< 5 anos	5 a 10 anos	10 anos
Quantidade de carboidrato	5 g	10 g	15 g
<b>Fonte de carboidratos</b>			
Maçã ou banana ou frutas em geral; suco de laranja; refrigerante regular; bebida doce	1/2 unidade, 50 mL	1 unidade pequena, 100 mL	1 unidade média, 150 mL

Adaptado de *Canadian Diabetes Association*, 2018.<sup>149</sup>

Outras doenças autoimunes podem ocorrer em crianças e adolescentes com DM1 e, por isso, precisam ser investigadas; devem-se rastrear disfunção tireoidiana e doença celíaca.<sup>51</sup> 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 retirado 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. Deve-se fazer a substituição dos alimentos com glúten (como pães, bolos, macarrão, biscoitos à base de trigo, aveia, centeio e cevada) por outros sem essa proteína, mas que apresentem funções dietéticas similares (D).

O controle do diabetes durante a infância e a adolescência sobrecarrega consideravelmente os jovens e a família, exigin-

do uma avaliação contínua do estado psicossocial e da angústia do diabetes no paciente e no cuidador durante as visitas de rotina.<sup>156,157</sup> A detecção precoce de depressão, ansiedade, distúrbios alimentares e dificuldades de aprendizagem podem facilitar as opções de tratamento efetivo e ajudar a minimizar os efeitos adversos no gerenciamento do diabetes.<sup>158-160</sup> Com relação à alimentação desordenada, é importante reconhecer o comportamento alimentar desordenado único e perigoso da omissão de insulina para controle de peso no DM1,<sup>150</sup> e, então, se faz necessária a presença de um profissional de saúde que avalie as questões psicossociais que possam afetar o manejo do diabetes relacionados às dificuldades de autogerenciamento, controle glicêmico subótimo, redução da qualidade de vida e maiores taxas de complicações agudas e crônicas.

Crianças com DM1 e hipertensão confirmada devem ser tratadas de acordo com as diretrizes para crianças sem diabetes.<sup>161</sup> O tratamento inicial da pressão arterial normal-alta (pressão arterial sistólica ou pressão arterial diastólica consistentemente  $\geq$  percentil 90 para idade, sexo e altura) inclui modificação da dieta e aumento do exercício, se apropriado, visando ao controle do peso (E).<sup>51</sup>

Com relação ao monitoramento das dislipidemias, recomenda-se que o perfil lipídico em jejum em crianças com idade  $\geq$  10 anos seja solicitado logo após o diagnóstico de diabetes (estabelecimento do controle glicêmico). E, se os valores de colesterol LDL estiverem dentro do nível de risco aceito ( $< 100$  mg), pode ser monitorado um perfil lipídico a cada 3 a 5 anos.<sup>51</sup> Porém, se os lipídios forem anormais, a terapia inicial deve consistir na otimização do controle glicêmico e da terapia nutricional por meio de uma dieta para diminuir a quantidade de gordura saturada para 7% do total de calorias e colesterol para 200 mg/dia, o que é seguro e não interfere no crescimento e desenvolvimento normais (B).<sup>162</sup>

A obesidade é tão comum em crianças e adolescentes com DM1 quanto naqueles sem diabetes e em jovens com DM2. Portanto, os profissionais de saúde devem monitorar a evolução do peso e incentivar um estilo de vida saudável, por meio da atividade física e manutenção do peso ideal como componentes-chave do tratamento pediátrico do diabetes.<sup>163,164</sup>

O DM2 em jovens aumentou nos últimos 20 anos, e estimativas recentes sugerem uma incidência de 5 mil novos casos por ano nos Estados Unidos. No Brasil, embora haja poucas pesquisas sobre síndrome metabólica e DM2 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.<sup>165</sup> Evidências sugerem que o DM2 na juventude é diferente não só do DM1, mas também do DM2 em adultos e tem características únicas, como declínio mais rápido na função das células beta e desenvolvimento acelerado de complicações do diabetes.<sup>149,166</sup> Fatores de risco adicionais associados ao DM2 em jovens incluem adiposidade, história familiar de diabetes, sexo feminino e baixo nível socioeconômico.<sup>166</sup>

Os jovens com DM2, sobrepeso ou obesidade devem atingir perda de 7 a 10% do peso inicial.<sup>51</sup> A terapia nutricional desses jovens, como para todas as crianças, deve se concentrar em padrões de alimentação saudável que enfatizem o consumo de alimentos ricos em nutrientes e de alta qualidade e a di-

minuição do consumo de alimentos ricos em calorias e pobres em nutrientes, sobretudo bebidas com adição de açúcar (B).

Intervenções destinadas a reduzir o consumo de bebidas adoçadas com açúcar entre crianças e jovens também devem ser consideradas, já que o consumo dessas bebidas tem sido associado tanto à obesidade quanto à incidência de DM2. O tempo de tela deve ser limitado, dada sua relação com maior resistência à insulina e adiposidade.<sup>149</sup>

## Diabetes na escola

Crianças e jovens com diabetes, assim como todas as crianças, passam boa parte do dia na escola, portanto a comunicação próxima e a cooperação do pessoal do estabelecimento são essenciais para o gerenciamento ideal do diabetes, a segurança e as oportunidades acadêmicas máximas.

As necessidades nutricionais gerais dos estudantes com diabetes não devem diferir das necessidades de outros estudantes. A alimentação 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. O planejamento dos lanches deve considerar o total de gramas de carboidratos proposto para o horário, de acordo com o plano alimentar especificado previamente pelo nutricionista. Nos dias de educação física, pode ser necessário adicionar cotas de carboidratos extra (por exemplo, frutas) ao lanche, para evitar hipoglicemias após a atividade, lembrando-se sempre de levar uma garrafinha com água para evitar longos períodos sem se hidratar.<sup>51</sup>

## 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.<sup>167</sup> Devem receber orientações nutricionais individualizadas, de modo a contemplar as necessidades nutricionais, com base no índice de massa corporal (IMC kg/m<sup>2</sup>), na frequência e na intensidade de exercícios físicos, no padrão de crescimento fetal e no ganho de peso adequado ao período gestacional.<sup>168</sup>

A distribuição energética deve ser individualizada e basear-se nas recomendações de alimentação saudável, com distribuição normoglicídica (mínimo de 175 g de carboidratos/dia) e normolipídica.<sup>110</sup> Dietas com quantidades reduzidas de carboidratos não são indicadas durante a gestação, tal como na lactação.<sup>169</sup> Com relação às proteínas, recomenda-se uma distribuição 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 assemelham-se ao recomendado para gestantes sem diabetes.<sup>167,170</sup>

A monitorização é essencial para haver adequação alimentar e fracionamento dos carboidratos na rotina alimentar, promovendo melhor controle glicêmico e alcance das metas. Sendo assim, 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.<sup>167,169,171</sup>

No DMG, deve-se dar preferência ao consumo de alimentos de baixo IG. Apesar da controvérsia na literatura, a dieta de baixo IG tem se associado a diminuição da necessidade de indicação da insulina e menor ganho de peso ao nascer.<sup>172</sup> A contagem de carboidratos, através do método lista de equivalentes ou da contagem em gramas, pode ser usada como ferramenta nutricional durante a gestação. Estratégias nutricionais com base na dieta DASH também são indicadas, para prevenir e para tratar a hipertensão.<sup>173</sup>

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).<sup>167</sup> 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 alimentar pode colaborar, também, para amenizar náuseas e vômitos, assim como a indicação de alimentos com baixo teor de gordura e pouco condimentados.<sup>174</sup>

Para evitar e corrigir a constipação intestinal, deve-se estimular, além da oferta de fibras alimentares, a hidratação com água.<sup>175</sup> O uso de probióticos também pode ser considerado conduta.<sup>176,177</sup>

O uso de ácido fólico desde o período pré-concepcional até o fechamento do tubo neural é recomendado a todas as mulheres, com ou sem diabetes prévio (A).<sup>168</sup> A suplementação de outras vitaminas e sais minerais pode ser feita quando detectadas deficiências nutricionais.<sup>170</sup> Adoçantes não são essenciais para o controle glicêmico, mas podem ser utilizados com moderação,<sup>178</sup> visando facilitar pontualmente o convívio social e/ou promover flexibilidade no plano alimentar. Deve-se dar preferência a esteviosídeo, sucralose, acessulfame-k e aspartame, dentro dos limites diários recomendados pela OMS e aceitos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).<sup>178,179</sup>

O aleitamento materno é recomendado para mulheres com diabetes prévio ou com DMG,<sup>169,170</sup> sendo vários os benefícios associados ao estado metabólico tanto da mãe quanto do bebê.<sup>179,180</sup> 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 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 ao ganho e à perda involuntária de peso em idosos, de modo a prevenir possíveis desvios nutricionais, comuns nos mais velhos.<sup>181,182</sup> Durante o envelhecimento, ocorrem diversas alterações fisiológicas, tais como aumento de tecido adiposo e redução de massa muscular, di-

minuição da sensibilidade dos sentidos (visão, paladar e olfato), modificação da capacidade mastigatória e da deglutição, maior risco de disfagia, alterações gastrintestinais e má absorção, presença de polifarmácia e aspectos relacionados à mobilidade e à dependência funcional.<sup>182,183</sup> Tais fatores contribuem para o desequilíbrio energético-proteico, que pode ser ainda mais agravado com um mau controle glicêmico.<sup>145</sup>

A resistência insulínica em idosos está associada à sarcopenia, que, por sua vez, eleva o risco de quedas e fraturas, eventos cardiovasculares e fragilidade.<sup>184,185</sup> A melhora do controle glicêmico, a adequação nutricional e a prática de exercícios são fundamentais para a prevenção e o tratamento do quadro. Além disso, os idosos requerem um olhar diferenciado, pois tendem a maior risco de hipoglicemia, com agravamento do declínio cognitivo e aumento de eventos cardiovasculares.<sup>145,184,185</sup>

A orientação alimentar do idoso com diabetes segue os princípios básicos estabelecidos para a população geriátrica em geral. Se houver excesso de peso, é indicado reduzir o VET e considerar que as necessidades de energia nessa faixa etária são menores do que em adultos mais jovens. Quando há restrição energética, pode haver necessidade de suplementos multivitamínicos (C).<sup>181</sup> Suplementos alimentares, com maior carga proteica e calórica, podem ser considerados como opções terapêuticas, desde que inseridos no contexto de uma dieta equilibrada e prescrita por um profissional capacitado.<sup>186</sup> Destaca-se que a adequação proteica deve estar alinhada à função renal do indivíduo.<sup>187</sup>

## 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. Por sua vez, no exercício físico intenso, como o do atleta, também não são raros os episódios de hiperglicemia durante e após a atividade, com possibilidade de hipoglicemia tardia.<sup>188</sup>

As principais fontes de energia para qualquer atleta durante o exercício são lipídios e carboidratos. A participação de cada um depende do tipo, da intensidade e duração do exercício. Inicialmente, a contração muscular usa depósitos de ATP e glicogênio do próprio músculo. Com o aumento da duração, o corpo passa a mobilizar ácidos graxos e aminoácidos para obter energia.<sup>189,190</sup> Com exercícios de maior intensidade, a necessidade de carboidratos é ainda maior. Nos indivíduos com DM1, a capacidade de oxidar os carboidratos ingeridos está prejudicada, e o atleta depende mais do glicogênio muscular e de ácidos graxos livres, tornando-os mais propensos à cetose com exercícios vigorosos.<sup>190</sup>

A insulina ajuda a regular a captação de glicose pelo músculo esquelético durante o repouso. Durante o exercício físico, em decorrência da contração muscular, a concentração de adenosina monofosfato (AMP) aumenta, ativando a enzima denominada AMPK (proteína quinase ativada por AMP). O aumento da atividade da AMPK promove a translocação das vesículas contendo transportadores de glicose (GLUT-4), facilitando o transporte de glicose para o músculo de maneira semelhante à da insulina, embora isso ocorra por vias de sinalização diferentes e independentes.<sup>191</sup> Dessa forma, ajustes



na alimentação e na medicação, especialmente, podem ser necessários pela capacidade hipoglicemiante do exercício. O efeito da hipoglicemia pode ocorrer até 72 horas após o exercício. Exceção à regra verifica-se no exercício de alta intensi-

dade, que aumenta a produção de catecolaminas, resultando em imediata hiperglicemia.<sup>188,192</sup>

Alguns dos possíveis riscos de hipo e hiperglicemia podem ser observados no Quadro 5.

**Quadro 5.** Risco de hipoglicemia e hiperglicemia em praticantes de exercício físico.

Hipoglicemia	Hiperglicemia
- Indivíduos mais jovens;	- Exercícios de alta intensidade;
- Altos níveis de insulina antes do exercício;	- Estresse fisiológico;
- Exercício recente;	- Ambiente morno e úmido;
- História de hipoglicemias;	- Desidratação;
- Obesidade;	- Erros no manejo da quantidade de insulina e carboidrato;
- Baixo condicionamento físico;	- História de cetoacidose.
- Ambiente morno e úmido.	--

Adaptado de Yurkewicz M *et al.*, 2017.<sup>190</sup>

### Hipoglicemia no atleta

Alguns atletas preferem ficar mal controlados, para não ter hipoglicemias. O monitoramento frequente – antes dos exercícios, durante a prática (a cada 30 a 40 minutos) e após a atividade física – aumenta o desempenho e a segurança.<sup>193</sup>

Hipoglicemias noturnas são acentuadas quando a atividade física é feita à tarde. Redução na taxa basal noturna de insulina associada à ingestão de 15 a 30 g de carboidrato no lanche noturno pode atenuar os sintomas de hipoglicemia.<sup>194</sup> O Quadro 6 apresenta alguns aspectos relevantes do cuidado nutricional de atletas.

**Quadro 6.** Aspectos nutricionais relacionados com o atleta.

Carboidratos	A recomendação de carboidratos diária 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 carboidratos/kg de peso. <sup>3</sup>
Proteínas	Não existe consenso acerca do melhor horário (antes, durante ou após) e do tipo (caseína e soro de leite). A dose indicada é de 1,2 a 1,7 g/kg de peso. <sup>195-197</sup>
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. <sup>198</sup>
Água	A necessidade de água baseia-se 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, no mínimo, de 450 a 600 mL por hora. <sup>199</sup>
Micronutrientes	A necessidade de micronutrientes deve ser ajustada pela ingestão energética.

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. Conhecer o paciente frente às diversas situações (intensidade, tempo, temperatura) auxiliará no melhor controle metabólico.

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.<sup>200</sup> 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 de 0,15 a 0,25 g de proteína por kg de peso, do que a oferta isolada de carboidrato.<sup>199</sup> 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.<sup>200</sup> Sugere-se de 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. Se, entretanto, a glicemia estiver baixa, deverão ser ingeridos de 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 poderão requerer *bolus* de insulina adicional.<sup>201</sup>

### 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 o desempenho. No entanto, quanto maiores a duração e a intensidade do exercício, maior a necessidade de carboidrato.<sup>200</sup>

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.

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.<sup>181</sup> Todavia, deve ser dada atenção à tolerância gastrointestinal de cada indivíduo, para que ele não tenha o desempenho prejudicado.<sup>202</sup>

### 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 até 30 minutos após o término da atividade física.<sup>201,203</sup> Deve-se fornecer 1 a 1,5 g de carboidrato/kg em relação 4:1 (carboidrato x proteína).

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, creatina, aminoácidos de cadeia ramificada (*branch-chain amino acids*, BCAA) e proteína do soro do leite (*whey protein*), todavia nem todos cumprem o que prometem.

A creatina é o ergogênico mais estudado na área esportiva. Seus benefícios incluem o ganho de potência, força e massa muscular.<sup>204,205</sup> Em idosos, a suplementação de creatina favorece o ganho de massa muscular e previne a sarcopenia, doença caracterizada pela perda progressiva de massa, força e função muscular.<sup>206</sup> Além disso, a suplementação de creatina parece melhorar a sensibilidade à insulina. Os mecanismos seriam pela estimulação da adenosina monofostato quinase (AMPk), maior translocação do transportador de glicose para a membrana e secreção de insulina.<sup>207</sup> Diretrizes de entidades esportivas destacam que a suplementação de creatina é segura,<sup>208</sup> e alguns estudos mostram que seu uso não promove efeito negativo sobre os rins,<sup>209</sup> podendo ser usada até mesmo em pacientes hemodialíticos.<sup>208</sup>

A proteína do soro do leite é uma excelente fonte de aminoácidos essenciais e comumente utilizada para promover o ganho de massa muscular. Todavia, a evidência científica ainda é limitada para recomendar sua suplementação.<sup>210</sup> Nos casos de indivíduos com diabetes e/ou excesso de adiposidade corporal, essa proteína estimula a liberação do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), o que melhora a sensibilidade à insulina e auxilia na perda de massa corporal.<sup>211</sup> Em um estudo randomizado e cruzado, a ingestão aguda de proteína do soro do leite associada ou não à prática de exercício físico não atenuou a glicemia pós-prandial.<sup>212-214</sup> Todavia, o próprio consumo de laticínios mostra efeitos positivos sobre o controle glicêmico, bem como na redução do risco de DM2.<sup>215,216</sup>

O aumento nas concentrações séricas de aminoácidos de cadeia ramificada tem sido fortemente associado à resistência à insulina e ao DM2.<sup>217</sup> A maior ingestão de BCAA também foi positivamente associada ao DM2, todavia negativamente a obesidade.<sup>218</sup> Dessa forma, a suplementação de BCAA não

deve ser recomendada para indivíduos com diabetes. Assim como comentado no tópico de vitaminas e minerais, a suplementação de micronutrientes é desaconselhada nos casos de ausência de deficiência. No entanto, atletas com diabetes podem necessitar de maior quantidade de vitaminas e minerais em comparação aos não atletas. A adequação dos micronutrientes deve ser baseada na necessidade energética. 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 com diabetes ou praticante de atividade física ocasional. 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 é um diferencial para o atleta ou praticante de atividade física que busca segurança e desempenho na sua prática esportiva.<sup>192</sup>

## Doenças agudas

### Hiperglicemia

Eventos estressantes (por exemplo, doença, trauma, cirurgia, choque etc.) podem piorar o controle glicêmico e precipitar cetoacidose diabética, hiperglicemia hiperosmolar, condições de risco de vida que exigem cuidados médicos imediatos para evitar complicações e morte. Se acompanhada de cetose, vômitos ou alteração do nível de consciência, a hiperglicemia acentuada requer ajustamento temporário do tratamento e interação imediata com a equipe. O paciente tratado com terapia não insulínica por si só pode exigir insulina. Na ocorrência de infecção ou desidratação, é provável que ele necessite de hospitalização.<sup>219</sup>

A inapetência é comum entre os pacientes internados, e a presença de hiperglicemia pode, equivocadamente, retardar a introdução de terapias de suporte nutricional. A hiperglicemia causa perdas urinárias de água e eletrólitos (sódio, potássio, cloreto), portanto a ingestão adequada de líquidos e calorias deve ser assegurada.<sup>219</sup> Para adultos, é recomendada a ingestão de 45 a 50 g de carboidratos a cada 3 a 4 horas para evitar cetoacidose.<sup>1</sup> 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).<sup>219</sup>

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).<sup>1</sup>

Quando há necessidade de dietas especiais, com alteração na consistência ou por via de acesso não oral, é necessário o ajuste dos macronutrientes, de forma a viabilizar o controle metabólico e atender às necessidades clínicas e nutricionais do momento.<sup>219</sup>

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.<sup>219</sup>

## Hipoglicemia

A hipoglicemia é um fator limitante no manejo do controle glicêmico e é a complicação aguda mais frequente em indivíduos com DM1, podendo, entretanto, ser observada também naqueles com DM2 tratados com insulina e, menos comumente, em tratados com hipoglicemiantes orais. A falta de reconhecimento dos sintomas é um item a ser pontuado, especialmente naqueles com DM1 de longa data. O treinamento para a identificação de sintomas, nesse caso, é aconselhado. Os sintomas podem variar de leves e moderados (tremor, palpitação e fome) a graves (mudanças de comportamento, confusão mental, convulsões e coma).<sup>220</sup>

Uma vez detectada, a hipoglicemia leve pode ser facilmente tratada pelo próprio paciente ou pelos pais de uma criança. Hipoglicemia nível 1 (considerada leve) (54 a 70 mg/dL) pode ser tratada com 15 g de carboidrato (monossacarídeos), que equivale a 150 mL de suco comum/refrigerante comum ou 1 colher de sopa de açúcar. Alimentos que contenham gordura retardam a resposta glicêmica aguda.<sup>184</sup> Se a próxima refeição não acontecer dentro do período de 1 hora, um pequeno lanche deve ser feito imediatamente após o episódio de hipoglicemia.<sup>220</sup> É importante evitar o sobretratamento, para que não ocorra episódio de hiperglicemia rebote. A elevação da glicemia após 15 minutos é esperada, lembrando que não há estudos em pacientes que apresentam gastroparesia.

Já em hipoglicemias nível 2, abaixo de 54 mg/dL, onde está o limiar para os sintomas neuroglicopênicos ocorrerem (dificuldade de concentração, confusão mental, alteração na visão, tonturas), é preciso uma ação mais imediata: se o paciente estiver consciente, 30 g de carboidratos devem ser oferecidos. Mel, açúcar ou carboidrato em gel podem ser algumas das formas de tratamento. Se estiver inconsciente, deve-se evitar qualquer tipo de líquido, devido ao perigo de aspiração. Nesses casos, ou na ineficiência da deglutição, a melhor alternativa é a aplicação de glucagon (deve ser aconselhado ao paciente tê-lo em casa). Aqueles em contato próximo às pessoas com diabetes propensas a hipoglicemia (membros da família, colegas de quarto, cuidadores infantis ou colegas de trabalho) devem ser instruídos sobre o uso de glucagon, incluindo onde o *kit* está guardado, quando e como administrá-lo. Não é necessário ser um profissional de saúde para administrar com segurança o glucagon. Deve-se tomar cuidado para garantir que os *kits* não estejam com o prazo de validade expirados.<sup>220</sup> Nas hipoglicemias nível 3, com evento grave caracterizado por estados mentais e/ou físicos alterados, indica-se a intervenção da emergência médica.<sup>220</sup>

Adultos mais velhos correm maior risco de hipoglicemia por diversas razões, incluindo deficiência de insulina, que necessita de terapia com insulina, e insuficiência renal

progressiva. Além disso, 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 se associado 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.<sup>1</sup>

Os pacientes têm de ser orientados sobre a prevenção da hipoglicemia. Devem reconhecer situações que aumentam o risco da hipoglicemia, como jejum para exames ou procedimentos, durante ou após exercícios intensos, atrasos nas refeições e à noite. A hipoglicemia também pode aumentar o risco de acidentes com carro. É importante salientar a importância de esses pacientes serem treinados a balancear o uso da insulina e a ingestão de carboidratos, levando em consideração a atividade física. Pessoas com diabetes que continuam a ter frequentes e graves hipoglicemias, mesmo estando treinadas nas estratégias educacionais, podem se beneficiar com as terapias de infusão contínua de insulina (CSII) e as monitorizações contínuas de glicose (CGM) ou ambas (isto é, uma bomba de insulina com sensor).<sup>221</sup>

**Quadro 7.** Classificação da hipoglicemia.

Nível	Descrição/critério
1	Glicemia $\geq$ 54 mg/dL e $<$ 70 mg/dL
2	Glicemia $<$ 54 mg/dL
3	Evento grave caracterizado por alteração física ou mental e que necessite de assistência

## Doenças crônicas

### Hipertensão arterial

O padrão alimentar considerado mais eficiente no controle da pressão arterial é conhecido como dieta DASH, que contempla a inclusão de alimentos ricos em potássio, redução de sódio e controle na quantidade de lipídios. O estudo pioneiro testou três tipos de dietas em indivíduos hipertensos formulada com 2.800 mg de sódio: controle, rica em frutas e hortaliças e dieta combinada (rica em frutas e hortaliças e redução de gorduras saturadas) (A).<sup>1,222</sup> A dieta combinada foi a mais eficiente na redução tanto na pressão sistólica quanto diastólica em comparação ao controle. A eficiência da dieta DASH (elaborada com 2.400 mg de sódio) sobre a redução da pressão arterial foi demonstrada em indivíduos com síndrome metabólica,<sup>223</sup> que também se beneficiaram com redução da glicemia de jejum e da concentração plasmática de triglicérides (A). Estudo de coorte prospectivo observacional mostrou que esse padrão alimentar resultou em menor incidência de insuficiência cardíaca em mulheres sem diabetes.<sup>224</sup> Já o estudo *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study* mostrou que a adesão à dieta DASH foi inversamente proporcional à incidência de DM2.<sup>225</sup> Um ensaio

clínico randomizado *crossover* mostrou que o padrão DASH desempenha importante papel na redução de fatores de risco cardiometabólicos, como redução da pressão arterial, glicemia de jejum e HbA1c em pessoas com DM2 (A).<sup>226</sup>

O estudo *OmniHeart (Optimal Macronutrient Intake Heart)* testou padrão alimentar semelhante ao da dieta DASH, com baixo teor de ácidos graxos saturados, porém com acréscimo de monoinsaturados, e mostrou benefício adicional sobre a pressão arterial em indivíduos com hipertensão.<sup>227</sup> O resultado de uma metanálise e revisão sistemática realizada com os dados da biblioteca Cochrane reiterou o efeito benéfico da dieta DASH sobre parâmetros cardiometabólicos, como a redução da pressão arterial e do colesterol LDL e diminuição da HbA1c em indivíduos com e sem diabetes (A).<sup>228</sup>

A diretriz atual da ACC/AHA (2019) preconiza que o consumo de sódio diário ideal deveria ser inferior a 1.500 mg/dia, mas reconhece que a redução de 1.000 mg/dia já poderia conferir benefício a muitos indivíduos hipertensos.<sup>229</sup> A diretriz da ADA recomenda o consumo < 2.300 mg/dia de sódio.<sup>1</sup> Ambas recomendam também o seguimento do padrão DASH, que combina dieta rica em frutas, hortaliças, grãos integrais e redução de gorduras totais e saturadas para o tratamento da hipertensão arterial.

## Dislipidemias

O perfil lipídico de indivíduos com diabetes é caracterizado pela elevação da concentração plasmática de triglicérides e redução do colesterol HDL. Quanto ao colesterol LDL, não se observa elevação no plasma em comparação a indivíduos sem diabetes, porém, no diabetes, formam-se partículas pequenas e densas, as quais são mais aterogênicas.

As principais estratégias para a redução da concentração plasmática de triglicérides são, respectivamente, o ajuste do consumo calórico com a finalidade de manutenção de peso apropriado e adequação da quantidade e qualidade de carboidratos e gorduras na dieta. O excesso do consumo de carboidratos, especialmente açúcares de adição como sacarose e xarope de milho, implica ativação das vias lipogênicas hepáticas, culminando em maior secreção de partículas de VLDL. O Guia Alimentar Americano (2015-2020)<sup>230</sup> recomenda que sucos de frutas concentrados, mesmo que não adoçados, sejam incluídos dentro do limite de consumo de açúcar (< 10% do VCT) preconizado pela OMS. A frutose presente nos açúcares induz a formação mais rápida de ácidos graxos em relação à glicose, uma vez que não possui mecanismos hepáticos de *feedback* de regulação.<sup>231</sup> Além disso, a resistência à insulina em decorrência do excesso de carboidratos em indivíduos com diabetes também ativa fatores de transcrição no fígado, culminando em maior síntese de triglicérides.<sup>231</sup> Estudo agudo mostrou que a frutose induziu maior lipemia pós-prandial e formação de mais partículas de LDL pequenas e densas em comparação à glicose<sup>232</sup> em indivíduos normais e com excesso de peso.

A quantidade e a qualidade de gorduras na dieta também induzem alterações nos triglicérides plasmáticos. Ácidos graxos trans e saturados ativam todas as vias de sinalização hepática lipogênica.<sup>233</sup> Ácidos graxos saturados aumentaram a lipogênese de novo e a resistência à insulina em comparação a

insaturados, em indivíduos com sobrepeso.<sup>234</sup> O estudo *Cor-dioprev* mostrou que a dieta do Mediterrâneo, que contempla baixo teor de ácidos graxos saturados e predomínio de monoinsaturados, induziu menor lipemia pós-prandial em indivíduos com DM2 (A).<sup>235</sup>

As bebidas alcoólicas também ativam vias lipogênicas, razão pela qual o seu consumo deve ser limitado a indivíduos com hipertrigliceridemia. O estudo de Corte Lausannoise (CoLaus) mostrou que o consumo superior a duas doses por dia induz elevação da concentração plasmática de triglicérides em indivíduos adultos sem DCV (A).<sup>236</sup> Metanálise que avaliou o efeito do álcool sobre parâmetros lipídicos revelou que o consumo<sup>237</sup> de uma a duas doses de álcool por dia implicou aumento de 5 a 10% de triglicérides em relação ao grupo controle.

A última publicação da AHA para o tratamento da hipertrigliceridemia<sup>238</sup> indica que o consumo superior a 60% das calorias na forma de carboidratos implica elevação da concentração plasmática de triglicérides e redução do colesterol HDL e recomenda o seu consumo moderado (de 45 a 55% do VCT); dependendo do grau, o consumo de açúcar de adição deve ser mínimo. Quanto ao consumo de gorduras, a AHA estabelece um intervalo entre 25%-35% do VCT e recomenda baixo teor de ácidos graxos saturados na dieta. O grau de hipertrigliceridemia e a presença de resistência à insulina devem ser considerados na elaboração do plano alimentar. Apenas em situações de hipertrigliceridemias severas (acima de 500 mg) o comitê do AHA<sup>238</sup> recomenda a avaliação do benefício de suplementação de óleo de peixe como parte do tratamento para redução de risco de pancreatite aguda.<sup>1</sup>

Tanto para o tratamento da hipertrigliceridemia quanto para o da hipercolesterolemia, recomenda-se o seguimento de padrões alimentares saudáveis, como a dieta do Mediterrâneo e a dieta DASH. Além disso, o padrão mediterrâneo contribui com menor aterogenicidade das partículas de LDL.<sup>79,239</sup>

## Doença renal crônica

A redução da função renal contribui para a depleção de reservas de gorduras e proteínas, especialmente do tecido muscular. Essa perda requer atenção para o diagnóstico nutricional a partir de antropometria e parâmetros laboratoriais, a fim de determinar as reservas corporais. No diagnóstico de depleção nutricional, esta deve ser corrigida por meio de oferta suficiente de proteína e energia, para não ocorrer desnutrição. 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. A restrição proteica parece beneficiar principalmente pacientes com DM2, com taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e os grupos mais jovens. A restrição proteica deve ser individualizada, e sugere-se restrição pelo período de 6 meses, devendo ser continuada quando se apresentar responsiva.<sup>1,2,75</sup>

A ingestão proteica em indivíduos com diabetes e doença renal crônica (DRC) não dependentes de terapia renal substitutiva deve ser de 0,8 g/kg/dia.<sup>1,2,39,51,72,75,240</sup>



Essa restrição proteica retarda o declínio da taxa de filtração glomerular com evidência de melhora em longo prazo quando comparada com maior consumo proteico.<sup>1</sup> O consumo inferior a 0,8 g/kg/dia, por outro lado, pode levar a depleção proteica e não altera o curso da taxa de filtração glomerular, o risco cardiovascular nem as medidas glicêmicas.<sup>1,2,4-7</sup> É importante destacar, entretanto, que a restrição proteica deve ser individualizada e que os benefícios na taxa de filtração glomerular com o consumo de dieta restrita em proteína dependem da adesão e manutenção dessa dieta.<sup>39</sup>

Além da quantidade de proteína consumida na dieta, o tipo pode ter importante implicação na doença renal. O consumo de proteínas de alto valor biológico é importante para atingir o consumo dos aminoácidos essenciais e manter o estado nutricional. O consumo aumentado de proteína vegetal pode facilitar o controle sérico de potássio e a progressão da doença renal.<sup>75</sup>

A restrição de sódio para 2.300 mg/dia é importante para pacientes com redução da taxa de filtração glomerular e pode contribuir para o controle de pressão arterial sistêmica e reduzir o risco cardiovascular, devendo ser individualizada de acordo com a condição clínica do paciente. A restrição individualizada de potássio também é importante para controlar suas concentrações séricas.<sup>2</sup> É necessário, ainda, que a prescrição nutricional considere as recomendações dos eletrólitos, minerais, vitaminas e líquidos, as quais dependem da fase da doença e devem ser individualizadas.<sup>1,2,39,51,72,75,240</sup>

Individualizar as condutas de acordo com as condições clínicas de cada paciente com IRC é fundamental para reduzir o risco de desnutrição.<sup>2</sup>

## 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.<sup>75</sup>

Para pacientes em terapia renal substitutiva, a recomendação de proteína fica entre 1,2 e 1,4 g/kg/dia.<sup>241-246</sup>

Estudos mostram que mais da metade dos pacientes em diálise consome menos de 1 g de proteína/kg/dia, e o menor consumo proteico está relacionado com o aumento da mortalidade.<sup>242,243,245-247</sup> Um estudo recente mostrou consumo insuficiente de proteína independentemente do tempo de diálise, mas o consumo se reduz ainda mais com o passar dos anos de tratamento: de 1,09 g/kg/dia em pacientes com menos de 1 anos de diálise para 0,89 g/kg/dia em pacientes com mais de 5 anos de diálise.<sup>247</sup>

## Terapia nutricional enteral

Os objetivos da terapia nutricional enteral (TNE) em pacientes com diabetes internados são fornecer quantidades adequadas de nutrientes para cobrir a demanda metabólica e otimizar o controle glicêmico.<sup>2,248,249</sup>

As indicações da terapia nutricional enteral para estes pacientes devem ser as mesmas definidas para os demais pacientes: em situações de contraindicação da via oral ou quando esta for insuficiente, mesmo com a utilização de suplemento oral, e com a função gastrointestinal preservada.<sup>2,249-251</sup>

É primordial individualizar as necessidades nutricionais dos indivíduos,<sup>248</sup> fornecendo os nutrientes necessários em doses adequadas, porém evitando a superalimentação. A recomendação de nutrientes deve ser a mesma que para a população em geral.<sup>2,249-251</sup>

Pacientes com diabetes com indicação de TNE podem receber fórmulas enterais padrão, que fornecem em torno de 50% do VET na forma de carboidratos. Nesse caso, as fórmulas devem ser preferencialmente poliméricas e infundidas de maneira contínua e lenta, para evitar o fornecimento excessivo de glicose. Entretanto, aqueles com diabetes ou com hiperglicemia de estresse podem se beneficiar de fórmulas especializadas para DM, por favorecer o controle glicêmico e reduzir a necessidade de insulina.<sup>2,248-254</sup>

As fórmulas específicas para pacientes com diabetes existentes no mercado nacional fornecem:

- Menor teor de carboidratos;
- Carboidratos de absorção lenta, que atenuam a resposta hiperglicêmica pós-prandial, em geral mesclas de maltodextrina modificada, polióis e dissacarídeos, como a isomaltulose;
- Maior aporte de fibras;
- Inclusão de maior quantidade de ácidos graxos monoinsaturados, por aumentarem a fluidez das membranas celulares.<sup>249-251,254</sup>

A dieta enteral especializada para diabetes facilita o controle glicêmico, reduz a hiperglicemia, reduz a necessidade de insulina, o que diminui o risco de hipoglicemia e, com isso, a variabilidade glicêmica.<sup>248,251-256</sup>

Em pacientes com diabetes críticos, o uso de fórmula especializada no controle glicêmico foi correlacionado com redução da mortalidade e custos.<sup>255</sup> Um estudo realizado em hospital de cuidados intensivos mostrou que o uso de fórmula especializada resultou em redução do tempo de hospitalização e redução de custo quando comparado com a fórmula padrão.<sup>257</sup> Ainda em pacientes críticos, a dieta especializada mostrou redução significativa no uso de insulina, com redução modesta na média de glicemia, porém sem redução na variabilidade glicêmica.<sup>258</sup> Entretanto, estudo recente mostrou que, além de o uso de fórmula com menor conteúdo de carboidratos ser associado à redução do uso de insulina nessa população, houve também redução da variabilidade glicêmica quando comparado com fórmula padrão.<sup>259</sup>

A resposta glicêmica dos pacientes não depende somente da fórmula prescrita, mas também de outros fatores, como o método de administração da dieta enteral (*bolus*, contínua, intermitente).

É fundamental que o método de administração da dieta enteral esteja de acordo com o esquema de insulina que o paciente recebe.<sup>248,260,261</sup>



A utilização do cálculo com base em volume de nutrição enteral em comparação com o cálculo baseado na meta não prejudica o controle glicêmico e favorece a oferta de calorias e proteínas.<sup>262</sup>

A gastroparesia é frequente em pessoas com diabetes 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 resulta em sintomas como dor epigástrica, distensão abdominal, náuseas e vômitos pós-prandiais.

Os sintomas da gastroparesia aumentam o risco de hipoglicemia, principalmente em pacientes que utilizam insulina, além de aumentarem o risco nutricional por déficit calórico e proteico.<sup>2,39,248,251,254</sup>

Em casos de gastroparesia, pode-se optar por dietas isomolares, que são esvaziadas mais facilmente do estômago do que as hipo ou hiperomolares. Pacientes com gastroparesia podem, ainda, se beneficiar 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 pós-pilórica,<sup>2,39,248,251,254</sup> mas com cautela, pois, além da gastroparesia, os pacientes com diabetes podem apresentar dismotilidade intestinal, 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. A constipação também é possível quando há redução da motilidade do colón, e nesse caso as fórmulas enriquecidas com fibras podem contribuir.

## Suplementos orais

Suplementos orais especializados no controle glicêmico apresentam composição nutricional similar à das dietas enterais especializadas. A melhora do controle glicêmico com o uso dos suplementos está relacionada com a composição das fórmulas, que contêm menor teor de carboidratos, além de carboidratos de baixo IG e maior conteúdo de fibras, que melhoram os níveis de glicemia pós-prandial.<sup>250,252,255,263</sup> São formulações com maiores concentrações de ácidos graxos monoinsaturados, que aumentam a fluidez das membranas celulares com consequente redução da resistência à ação da insulina, e que controlam os níveis de triglicérides pós-prandiais e o perfil lipídico. Reduzem, ainda, a glicemia pós-prandial, a necessidade de insulina, os episódios de hipoglicemia e consequentemente a variabilidade glicêmica.<sup>248,251-256,263,274</sup>

Em pacientes com baixo peso, risco nutricional ou consumo alimentar inferior às necessidades nutricionais, os suplementos orais especializados podem ser indicados a fim de aumentar o aporte calórico e proteico.<sup>263-268</sup>

Para melhora do estado nutricional e do controle glicêmico, a indicação é que o paciente consuma de dois a três suplementos por dia.<sup>263-268</sup>

Como a fórmula especializada contém carboidratos de absorção lenta e é rica em gordura monoinsaturada e fibras, esta pode promover saciedade prolongada. Com isso, recomenda-se que o consumo desses suplementos seja fracionado ao longo do dia, longe das refeições principais, ou utilizado como ceia, de modo a aumentar o aporte de nutrientes sem interferir nas demais refeições.<sup>250</sup> A utilização de suplementos com alta densidade calórica e menor volume também pode ser benéfica.<sup>250,267,268</sup>

## Terapia nutricional em cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica (CB) pode ser considerada para pacientes com DM2 e IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, especialmente se houver comorbidades de difícil controle, com terapia farmacológica, terapia alimentar e estilo de vida saudável.<sup>1,268,269,270</sup>

Dependendo do procedimento cirúrgico, a CB tem proporcionado normalização total ou parcial da glicemia, em torno de 55 a 95%.<sup>271</sup> Dada a magnitude e rapidez do efeito da cirurgia gastrointestinal (GI) na hiperglicemia e a evidência experimental que rearranjos da anatomia GI em alguns procedimentos afetam diretamente a homeostase da glicose, tais intervenções foram sugeridas como tratamento para DM2, e nesse contexto são denominados “cirurgia metabólica”.<sup>272,273</sup>

Ao mesmo tempo, podem ocorrer deficiências nutricionais, como hipovitaminoses, déficit de minerais, osteoporose e, mais raramente, grave hipoglicemia, decorrente de hipersecreção insulínica.<sup>1,270,274</sup> Diante desse fato, recomenda-se que pacientes submetidos a qualquer técnica cirúrgica ou endoscópica necessitam de monitoração multidisciplinar nos períodos pré e pós-operatório, por tempo indeterminado.<sup>1,271,275</sup>

## 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.<sup>271,274</sup>

A avaliação nutricional abrangente deve ser realizada no pré-operatório por um nutricionista qualificado, a fim de identificar as necessidades nutricionais e educacionais do indivíduo. 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. 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.<sup>270</sup>

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, e evitar o uso de álcool no *bypass* gástrico, em virtude da redução do metabolismo do álcool e do risco de alcoolismo.<sup>271,274</sup>

Na maioria dos pacientes, é necessário integrar dieta hipocalórica, baixa CG e hiperproteica a dietas especiali-

zadas 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.<sup>271,275,276</sup> 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.<sup>271</sup> Pode ser indicado o uso de suplementos industrializados líquidos associados a fibras e micronutrientes, sobretudo se o paciente continuar suas atividades habituais fora do domicílio.<sup>270,275</sup>

## Terapia nutricional em pós-operatório de cirurgia bariátrica

Como o *bypass* 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 em torno de 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.<sup>269,270</sup> 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.<sup>270,276</sup>

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,<sup>264</sup> constipação intestinal, hipotensão, náuseas, halitose, pirose, gases em grande quantidade, diarreia, anorexia e transtornos alimentares.<sup>275</sup>

No pós-operatório imediato, com o objetivo de repouso gástrico, adaptação aos pequenos volumes e hidratação, recomenda-se dieta líquida de prova ou líquidos claros até a alta hospitalar, e, entre o terceiro e o 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.<sup>277,278</sup>

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). Citam-se, ainda, exem-

plos 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.<sup>1,276-278</sup>

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.<sup>279</sup> Podem-se ingerir líquidos 30 minutos após as refeições principais, evitando-se, assim, sintomas gastrintestinais.<sup>270,275</sup>

Alguns pacientes reclamam da dificuldade de ingestão hídrica algumas semanas após o procedimento cirúrgico, referindo desconforto e até náuseas. Algumas dicas são importantes para diminuir esse desconforto e aumentar a ingestão de água: adicionar um sabor a ela (folhas de hortelã ou cidreira, rodela de limão ou laranja), observar a temperatura da água (alguns preferem fria e outros, temperatura ambiente), optar por chás, mastigar gelo, ou até mesmo consumir água mineral.<sup>280</sup>

O paciente deve ser orientado a sempre começar sua refeição pela fonte de proteína, pois 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.<sup>281</sup> Quando a ingestão proteica não consegue ser atingida somente pelos alimentos, o uso de suplementos nutricionais proteicos é recomendado.<sup>280</sup> Ademais, a 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.<sup>1,275,276</sup>

Orienta-se encorajar o paciente a se concentrar em satisfazer às necessidades proteicas ao longo do dia e equilibrando-as com as outras refeições com frutas, vegetais e grãos.<sup>280</sup> O monitoramento clínico nutricional conduzido por toda a vida possibilita tratar precocemente deficiências nutricionais (Quadro 8) e reganho ponderal que podem ocorrer em médio e longo prazos (Quadro 9).<sup>277</sup> 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), *bypass* gástrico em Y de Roux (*Roux-en-Y gastric bypass*, RYGB) e derivação biliopancreática laparoscópica/*duodenal switch* (*biliopancreatic diversion/duodenal switch*, BPD/DS), em pacientes com ou sem diabetes.<sup>282</sup>

**Quadro 8.** Diagnóstico e tratamento das deficiências nutricionais.

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)

Deficiências	Sinais/sintomas	Confirmação	Tratamento de primeira fase	Tratamento de segunda fase
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
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.

Adaptado de Bosnic G, 2014.<sup>282</sup>

Rotinas específicas de tratamento nutricional são sugeridas na última diretriz da *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* (ASMBS), as quais devem ser consideradas em cada caso:

- 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 disabsortivas 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 disabsortivos e considerado em pacientes com grave queda de cabelo, pica ou disgeusia significativa e em homens com hipogonadismo e disfunção erétil. A fim de evitar déficit de cobre, pode-se associar 1 mg de cobre para cada 8 a 15 mg de zinco suplementado;
- A suplementação de cobre (dose de 2 mg/dia) deve ser incluída na rotina com multivitamínico mineral, deven-

do-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 biliar pancreática 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 TN parenteral (TNP) deve ser considerada nos casos de risco nutricional (*Nutritional Risk Screening 2002* [NRS 2002] com pontuação  $\geq 3$ ) ou desnutrição grave (esta última tratada em âmbito hospitalar, seguindo-se as diretrizes atuais de terapia nutricional);
- A 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.<sup>279</sup>

**Quadro 9.** 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)	×	×	×	×

Itens do checklist		LAGB	LSG	RYGB	BPD/DS
√	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	√	√	√	√
√	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.

Adaptado de Bosnic G, 2014.<sup>282</sup>

## Edulcorantes

Diferentemente 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 ou não calóricos têm o potencial de reduzir o consumo de calorias e carboidratos, por meio da substituição do açúcar quando consumidos com moderação. Além disso, quando utilizados, sugere-se o rodízio no uso das versões sintéticas. As agências reguladoras estabeleceram níveis aceitáveis de ingestão diária para cada adoçante não nutritivo, definida como a quantidade segura que pode ser consumida por um indivíduo diariamente.<sup>1</sup>

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 pela população em geral, incluindo indivíduos com diabetes e gestantes, quando a ingestão diária aceitável (IDA) é respeitada (A).<sup>283</sup> Apesar de os adoçantes naturais, como os poliálcoois (sorbitol, xilitol, eritritol etc.), não terem quantidade máxima sugerida, deve-se ter moderação no consumo, pois pode favorecer flatulência e diarreia. 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. No Quadro 10 constam algumas informações importantes sobre esses edulcorantes.

**Quadro 10.** Principais edulcorantes disponíveis no mercado.

Edulcorante	IDA (mg/kg peso/dia)	Tipo de adoçante	Contém sódio?
Sorbitol	Não especificada	Calórico	Não
Manitol	Não especificada	Calórico	Não
Isomaltitol	Não especificada	Calórico	Não
Maltitol	Não especificada	Calórico	Não
Sacarina	5	Não calórico	Sim
Ciclamato	11	Não calórico	Sim
Aspartame	40	Não calórico	Não
Estévia	4	Não calórico	Não
Acessulfame de potássio	15	Não calórico	Não
Sucralose	15	Não calórico	Não
Neotame	2	Não calórico	Não
Taumatina	Não especificada	Não calórico	Não
Lactitol	Não especificada	Calórico	Não
Xilitol	Não especificada	Calórico	Não
Eritritol	Não especificada	Calórico	Não

Observação 1: quantidade não especificada significa que a substância não apresenta risco à saúde nas quantidades que promovem o efeito desejável.

Observação 2: apesar de o acessulfame de potássio não conter sódio, deve ser utilizado com cautela por indivíduos com doença renal crônica, em virtude do seu conteúdo de potássio.

Adaptado de Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres; Agência Nacional de Vigilância Sanitária.<sup>284</sup>

## 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 que tem diabetes. 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.<sup>285</sup>

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.<sup>285</sup> 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.<sup>286</sup> 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.<sup>285</sup> 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 a avaliação do profissional durante a consulta de nutrição.

Historicamente, a tecnologia do diabetes era dividida em duas categorias principais: vias de administração de insulina, por seringa, caneta ou bomba, e monitoramento da glicose sanguínea por monitor contínuo. Mais recentemente, a tecnologia em favor do diabetes tem se expandido para incluir dispositivos híbridos que monitoram a glicose e distribuem insulina, alguns automaticamente, bem como *softwares* que servem como dispositivo médico de suporte ao autogerenciamento do diabetes.<sup>287,288</sup>

Outra ferramenta comumente utilizada é a mensagem de texto por celular (*short message service*, SMS), a qual se mostra efetiva para a mudança em curto prazo de comportamentos em saúde, como o autocuidado em diabetes, uma vez que o paciente recebe várias mensagens diariamente, incentivando comportamentos saudáveis.<sup>287</sup> 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.<sup>286</sup>

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).<sup>221,289-291</sup>

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.<sup>292</sup> 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.<sup>292</sup>

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 tem sido feita de forma correta. Com esses dados é possível implementar ajustes na terapia nutricional com mais eficácia e segurança.<sup>221,288</sup>

Muitos recursos tecnológicos, como *apps* e *softwares*, demonstram vários efeitos no controle glicêmico, mas sem grandes impactos nos resultados, embora sejam largamente utilizados pela maioria dos usuários.<sup>78</sup>

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 maior disponibilidade para coletar e analisar dados e enriquecendo a prática clínica.

## Referências bibliográficas

1. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S1-S2.
2. Diabetes UK. Evidence-based Nutrition Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes [Internet]. [acesso em 2019 ago. 30]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/food-nutrition-lifestyle/evidence-based-nutrition-guidelines-for-the-prevention-and-management-of-diabetes>
3. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition Therapy. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S64-S79.
4. Royal Australian College of General Practitioners. General practice management of type 2 diabetes: 2016-18. East Melbourne: RACGP; 2016.
5. 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.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk AL, 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Academy of Nutrition and Dietetics. Diabetes (DM) type 1 and 2 systematic review (2006-2007) [Internet]. [acesso em 2019 ago. 30]. Disponível em: <https://www.andean.org/topic.cfm?cat=1615>
15. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*. 2000;355(9207):873-6.
16. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. Baptista DR, Wiens A, Pontarolo R, Regis L, Reis WC, Correr CJ. The chronic care model for type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:7.
22. Role of the Diabetes Educator in Diabetes. Chicago: American Association of Diabetes Educators; 2017.
23. Funnel MM, Brown TL, Childs BP, Hass LB, Hoseney GM, Jensen B, et al. National Standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S89-S96.
24. 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.
25. 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.
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. 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. pii: jn218487.
28. 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.
29. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Long-term low-carbohydrate diets and type 2 diabetes risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gen Fam Med*. 2016;17:60-70.
30. 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.
31. Brasil. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Rio de Janeiro; 2010.
32. Alvarez MM, Vieira ACR, Sichieri R, Veiga GV. Prevalence of metabolic syndrome and of its specific components among adolescents from Niterói City, Rio de Janeiro State, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(2):164-70.
33. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(4):398-404.
34. Baptista DG, Thieme RB, Reis WCT, Pontarolo R, Correr CJ. Proportion of Brazilian diabetes patients that achieve treatment goals: implications for better quality of care. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:113.
35. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: a nationwide multicenter study in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(1):63-70.
36. Sampaio LR, Oliveira AN, Roriz AKC, Oliveira CC, Ramos CI, Eickemberg M, et al. Avaliação nutricional. Salvador: EDUFBA, 2012.
37. 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. Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SIS-VAN. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
38. 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.
39. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-54.
40. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):780-90.
41. Sato J, Kanazawa A, Hatae C, Makita S, Komiya K, Shimizu T, et al. One year follow-up after a randomized controlled trial of a 130 g/ day low-carbohydrate diet in patients with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188892.
42. Kirk JK, Graves DE, Craven TE, Lipkin EW, Austin M, Margolis KL. Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(1):91-100.
43. Dyson P. Low carbohydrate diets and type 2 diabetes: What is the latest evidence? *Diabetes Ther*. 2015;6(4):411-424.
44. van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(2):148-57.
45. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017;390(10107):2050-2062.
46. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10170):434-445.
47. 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.
48. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006296.
49. Franz MJ. Diabetes mellitus nutrition therapy: beyond the glycemic index. *Arch Intern Med*. 2012;172(21):1660-1.
50. World Health Organization. Information note about intake of sugars recommended in the WHO guideline for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015.
51. American Diabetes Association. 4. Lifestyle management. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S33-43.
52. 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.
53. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGroary 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:239-252.
62. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(2):300-31.
63. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541-551.
64. Leslie WS, Ford I, Sattar N, Hollingsworth KG, Adamson A, Snihotta FF, et al. The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): protocol for a cluster randomized Trial. *BMC Fam Pract*. 2016;17:20.
65. Bernaud FS, Rodrigues TC. Fibra alimentar: ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(6):397-405.
66. 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.
67. 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.
68. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afuine Neto, A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2Supl.1):1-76.
69. Ramos SC, Fonseca FA, Kasma SH, Moreira FT, Helfenstein T, Borges NC, et al. The role of soluble fiber intake in patients under highly effective lipid-lowering therapy. *Nutr J*. 2011;10:80.
70. Moreno-Indias I, Cardona, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 2014;5:190.
71. Carvalho BM, Saad MJA. Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:986734.
72. Flesch AGT, Poziomyck AK, Damin DC. O uso terapêutico dos simbióticos. *Arq Bras Cir Escavação*. 2014;27(3):206-9.
73. Weickert MO, Pfeiffer AFH. Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2018;148(1):7-12.
74. Hamdy O, Horton ES. Protein content in diabetes nutrition plan. *Curr Diab Rep*. 2011;11(2):111-9.
75. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019;42(1):124-138.
76. Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Erratum to "Nutrition Therapy": Canadian Journal of Diabetes 2018;42(S1):S64-S79. *Can J Diabetes*. 2019;43(2):153.
77. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S1, Henglin M, Shah A, Steffen LM, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018;3(9):e419-e428.
78. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med*. 2018;35(5):541-7.
79. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-3209.
80. Van Horn L, Carson JAS, 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-e529.
81. Grundy SM, Stone NJ. 2018 American Heart Association/American College of Cardiology Multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Primary Prevention. *JAMA Cardiol*. 2019 Apr 10.
82. Grundy SM, Stone NJ. 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Secondary Prevention. *JAMA Cardiol*. 2019 Apr 17.
83. Djuric Z, Vanloon G, Radakovich K, Dilaura NM, Heilbrun LK, Sen A. Design of a Mediterranean exchange list

- diet implemented by telephone counseling. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(12):2059-65.
84. Davis CR, Bryan J, Hodgson JM, Woodman R, Murphy KJ. A Mediterranean diet reduces F2-isoprostanes and triglycerides among older Australian men and women after 6 months. *J Nutr.* 2017;147(7):1348-1355.
  85. Konstantinidou V, Covas MI, Muñoz-Aguayo D, Khymentis O, de la Torre R, Saez G, et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB J.* 2010;24(7):2546-57.
  86. Wardle J, Rogers P, Judd P, Taylor MA, Rapoport L, Green M, et al. Randomized trial of the effects of cholesterol lowering dietary treatment on psychological function. *Am J Med.* 2000;108(7):547-53.
  87. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di PC, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004;292(12):1440-6.
  88. Gomez-Marin B, Gomez-Delgado F, Lopez-Moreno J, Alcalá-Díaz JF, Jimenez-Lucena R, Torres-Peña JD, et al. Long-term consumption of a Mediterranean diet improves postprandial lipemia in patients with type 2 diabetes: the Cordioprev randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(5):963-970.
  89. Hernández Á, Castañer O, Goday A, Ros E, Pintó X, Estruch R, et al. The Mediterranean Diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(9).
  90. Hernández Á, Castañer O, Elosua R, Pintó X, Estruch R, Salas-Salvadó J, et al. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2017;135(7):633-43.
  91. Shikany JM, Safford MM, Bryan J, Newby PK, Richman JS, Durant RW, et al. Dietary Patterns and Mediterranean Diet Score and Hazard of Recurrent Coronary Heart Disease Events and All-Cause Mortality in the REGARDS Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14).
  92. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(5):777-88.
  93. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(10):774-787.
  94. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;390(10107):2050-62.
  95. Micha R, Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(6):335-44.
  96. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation.* 2016;133(2):187-225.
  97. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2019;CIR0000000000000678.
  98. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2013;8(1):e55030
  99. Brandt EJ, Myerson R, Perrailon MC, Polonsky TS. Hospital admissions for myocardial infarction and stroke before and after the trans-fatty acid restrictions in New York. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):627-34.
  100. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019;393(10184):1958-1972.
  101. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD003205.
  102. Crochemore IC, Souza AF, de Souza AC, Rosado EL.  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid supplementation does not influence body composition, insulin resistance, and lipemia in women with type 2 diabetes and obesity. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(4):553-60.
  103. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):309-18.
  104. Rhee EJ, Ryu S, Lee JY, Lee SH, Cheong E, Park SE, et al. The association between dietary cholesterol intake and subclinical atherosclerosis in Korean adults: The Kangbuk Samsung Health Study. *J Clin Lipidol.* 2017;11(2):432-441.e3.
  105. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(Cvd):276-94.
  106. Cheng P, Pan J, Xia J, Deng F, Huang W, Bai S, et al. Dietary cholesterol intake and stroke risk: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2018;9(39):25698-707.
  107. Larsson SC, Åkesson A, Wolk A. Egg consumption and risk of heart failure, myocardial infarction, and stroke: results from 2 prospective cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(5):1007-13.
  108. Virtanen JK, Mursu J, Virtanen HE, Fogelholm M, Salonen JT, Koskinen TT, et al. Associations of egg and cholesterol intakes with carotid intima-media thickness and risk of incident coronary artery disease according to apolipoprotein E phenotype in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):895-901.
  109. US Department of Health and Human Services; US Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans [Internet]. [acesso em 2019 ago. 30]. Disponível em: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>
  110. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: The National Academies Press; 2002.
  111. Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, Wilkins JT, Ning H, Carnethon MR, et al. Associations of Dietary Cholesterol or Egg Consumption With Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *JAMA.* 2019;321(11):1081-95.
  112. Eckel RH. Reconsidering the Importance of the Association of Egg Consumption and Dietary Cholesterol With Cardiovascular Disease Risk. *JAMA.* 2019;321(11):1055-1056.



113. Chehade JM. The role of micronutrients in managing diabetes. *Diab Spec.* 2009;21(22):214-8.
114. 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.
115. Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients.* 2012;4(1):52-67.
116. Jafarnejad S, Mahboobi S, McFarland LV, Taghizadeh M, Rahimi F. Meta-Analysis: Effects of Zinc Supplementation Alone or with Multi-Nutrients, on Glucose Control and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *Prev Nutr Food Sci.* 2019;24(1):8-23.
117. Fernández-Cao JC, Warthon-Medina M, H Moran V, Arijia V, Doepking C, Serra-Majem L, et al. Zinc Intake and Status and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(5).
118. Wijesekara N, Chimienti F, Wheeler MB. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(Suppl 4):202-14.
119. 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.
120. Wu J, Xun P, Tang Q, Cai W, He K. Circulating magnesium levels and incidence of coronary heart diseases, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J.* 2017;16(1):60.
121. Verma H, Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(5):621-33.
122. de Souza RGM, Schincaglia RM, Pimentel GD, Mota JF. Nuts and Human Health Outcomes: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;9(12). pii: E1311.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Bisbal C, Lambert K, Avignon A. Antioxidants and glucose metabolism disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(4):439-46.
129. 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.
130. Tariq SH. Herbal therapies. *Clin Geriatr Med.* 2004;20(2):237-57.
131. van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diab Met Res Rev.* 2004;20(4):263-7.
132. 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.
133. 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.
134. American Diabetes Association. Position statement. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl 1):S20-30.
135. Sociedade Brasileira de Diabetes. Departamento de Nutrição. Manual oficial de contagem de carboidratos para as pessoas com diabetes. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2009.
136. Sociedade Brasileira de Diabetes. Departamento de Nutrição e Metabologia. Manual de nutrição: profissional da saúde. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2009.
137. Lottemberg AMP. Características da dieta nas diferentes fases da evolução do diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(2):250-9.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Pańkowska E1, Błazik M, Groele L. Does the Fat-Protein Meal Increase Postprandial Glucose Level in Type 1 Diabetes Patients on Insulin Pump: The Conclusion of a Randomized Study. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(1):16-22.
143. Smart CE, Evans M, O'Connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care.* 2013;36(12):3897-902.
144. 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.
145. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. [S.l.]; 2013.
146. Toral N, Slater B. Abordagem do modelo transteórico no comportamento alimentar. *Cien Saude Colet.* 2007;12(6):1641-50.
147. Molaison EF. Stages of change in clinical nutrition practice. *Nutr Clin Care.* 2002;5(5):251-7.



148. Costa AC, Medeiros I, Alvarenga M. Nutrição comportamental no tratamento do diabetes. In: Alvarenga M, Figueiredo M, Timerman F, Antonaccio C. Nutrição comportamental. 2. ed. Barueri: Manole; 2019. 596 p.
149. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl1):S234-S246.
150. Mehta SN, Volkening LK, Anderson BJ, Nansel T, Weissberg-Benchell J, Wysocki T, et al. Dietary behaviors predict glycemic control in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1318-20.
151. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, Miller KM, Heidtmann B, DiMeglio LA, et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia*. 2014;57(8):1578-85.
152. Haynes A, Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, Jones TW, Beck RW, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):643-50.
153. Rosenbauer J, Dost A, Karges B, Hungele A, Stahl A, Bächle C, et al. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care*. 2012;35(1):80-6.
154. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JAH, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1554-8.
155. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:178-192.
156. Corathers SD, Kichler J, Jones NH, Houchen A, Jolly M, Morwessel N, et al. Improving depression screening for adolescents with type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1395-402.
157. Shapiro JB, Vesco AT, Weil LEG, Evans MA, Hood KK, Weissberg-Benchell J. Psychometric properties of the Problem Areas in Diabetes: Teen and Parent of Teen versions. *J Pediatr Psychol*. 2018;43(5):561-571.
158. Hilliard ME, De Wit M, Wasserman RM, Butler AM, Evans M, Weissberg-Benchell J, et al. Screening and support for emotional burdens of youth with type 1 diabetes: strategies for diabetes care providers. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):534-543.
159. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2126-40.
160. Wisting L, Frøisland DH, Skriverhaug T, Dahl-Jørgensen K, Rø O. Disturbed eating behavior and omission of insulin in adolescents receiving intensified insulin treatment: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3382-7.
161. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
162. Salo P, Viikari J, Hämäläinen M, Lapinleimu H, Routi T, Rönemaa T, et al. Serum cholesterol ester fatty acids in 7- and 13-month old children in a prospective randomized trial of a low-saturated fat, low-cholesterol diet: the STRIP baby project: Special Turku coronary Risk factor Intervention Project for children. *Acta Paediatr*. 1999;88(5):505-12.
163. Redondo MJ, Libman I, Cheng P, Kollman C, Tosur M, Gal RL, et al. Racial/ethnic minority youth with recent-onset type 1 diabetes have poor prognostic factors. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1017-24.
164. Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, Mehta SN, Hathway JM, Bethin KE, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta Diabetol*. 2016;53(2):271-7.
165. Alvarez MM, Vieira ACR, Moura AS, da Veiga GV. Insulin resistance in Brazilian adolescent girls: association with overweight and metabolic disorders. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74(2):183-8.
166. 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.
167. 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.
168. Atalah E, Castillo CL, Castro RS, Aldea A. Propuesta de um nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Med Chile*. 1997;125(12):1429-36.
169. American Diabetes Association. Lifestyle management. *Diabetes Care*. 2019;42 (Suppl 1):S46-S60.
170. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S88-90.
171. 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.
172. 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.
173. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Sabihi SS, Esmailzadeh A. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. *Nutrition*. 2013;29(4):619-24.
174. 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.
175. Jewell DJ, Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001142.
176. Dugoua JJ, Machado M, Zhu X, Chen X, Koren G, Einarson TR. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(6):542-552.
177. Karamali M, Dadkhah F, Sadrkhanlou M, Jamilian M, Ahmadi S, Tajabadi-Ebrahimi M. 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.
178. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(2):255-75.
  179. 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.
  180. 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.
  181. Horani MH, Mooradian AD. Management of obesity in the elderly: special considerations. *Treat Endocrinol.* 2002;1(6):387-98.
  182. Jensen GL, Friedmann JM, Coleman CD, Smiciklas-Wright H. Screening for hospitalization and nutritional risks among community-dwelling older persons. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(2):201-5.
  183. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia - SBGG. I Consenso Brasileiro de Nutrição e Disfagia em Idosos Hospitalizados. Barueri: Manole, 2011.
  184. Kim KS, Park KS, Kim MJ, Kim SK, Cho YW, Park SW. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14 Suppl 1:115-21.
  185. Rizvi Ali A. Nutritional challenges in the elderly with diabetes. *Int. J. Diabetes Mellit.* 2009;1(1):26-31.
  186. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11(6):391-6.
  187. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542-59.
  188. 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.
  189. Carla C. Diabetes nutrition therapy for sports and exercise. In: American Diabetes Association. American Diabetes Association guide to nutrition therapy for diabetes. 2. ed. [S.l.]; 2012. p. 204-23.
  190. Yurkewicz M, Cordas, Jr M, Zellers A, Sweger M. Diabetes and Sports Managing Your Athlete With Type 1 Diabetes. *Am J Lifestyle Med.* 2017;11(1):58-63.
  191. Pauli JR, Cintra DE, Souza CT, Ropelle ER. [New mechanisms by which physical exercise improves insulin resistance in the skeletal muscle]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(4):399-408.
  192. 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.
  193. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes.* 2005;54(1):1-7.
  194. McMahan 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.
  195. Dunford M, editor. Sports nutrition: a practice manual for professionals. 4. ed. Chicago: American Dietetic Association; 2006.
  196. Wilmore JH, Costill DL, Kenney WL. Physiology of sport and exercise. Chicago: Human Kinetics; 2008.
  197. Tipton KD. Protein nutrition and exercise: what's the latest? *Scan's Pulse.* 2011;30:1-5.
  198. 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.
  199. 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.
  200. Kerksick 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.
  201. 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.
  202. de Oliveira EP, Burini RC, Jeukendrup A. Gastrointestinal complaints during exercise: prevalence, etiology, and nutritional recommendations. *Sports Med.* 2014;44 Suppl 1:S79-85.
  203. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(5):904-10.
  204. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, Trousselard M, Lesage FX, Dutheil F. Creatine Supplementation and Upper Limb Strength Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2017;47(1):163-173.
  205. Devries MC, Phillips SM. Creatine supplementation during resistance training in older adults-a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(6):1194-203.
  206. Pinto CL, Botelho PB, Carneiro JA, Mota JF. Impact of creatine supplementation in combination with resistance training on lean mass in the elderly. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(4):413-21.
  207. Pinto CL, Botelho PB, Pimentel GD, Campos-Ferraz PL, Mota JF. Creatine supplementation and glycemic control: a systematic review. *Amino Acids.* 2016;48(9):2103-29.
  208. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14:18.
  209. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. American College of Sports Medicine Joint. Position Statement. Nutrition and Athletic Performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(3):543-68.
  210. Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, Smith-Ryan A, Kleiner SM, Jäger R, et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018;15(1):38.
  211. Jakubowicz D, Froy O. Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes. *J Nutr Biochem.* 2013;24(1):1-5.

212. Cogan KE, Egan B. Effects of acute ingestion of whey protein with or without prior aerobic exercise on postprandial glycemia in type 2 diabetics. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(9):1959-68.
213. Wirunsawanya K, Upala S, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Whey Protein Supplementation Improves Body Composition and Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr*. 2018;37(1):60-70.
214. Stevenson EJ, Allerton DM. The role of whey protein in postprandial glycaemic control. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(1):42-51.
215. Hidayat K, Du X, Shi BM. Milk in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: the potential role of milk proteins. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019:e3187.
216. Alvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, Martinez-Vizcaino V, Sotos-Prieto M, Ruiz JR, Gil A. Effects of Milk and Dairy Product Consumption on Type 2 Diabetes: Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl\_2):S154-S163.
217. Nawaz SS, Siddiqui K. The Emerging role of Branch Chain Amino Acids in the Prediction of Diabetes: A Brief Review. *Curr Diabetes Rev*. 2019.
218. Okekunle AP, Zhang M, Wang Z, Onwuka JU, Wu X, Feng R, Li C. Dietary branched-chain amino acids intake exhibited a different relationship with type 2 diabetes and obesity risk: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2019;56(2):187-95.
219. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep*. 2013;13(1):155-62.
220. 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]. [acesso em 2017 ago. 24]. Disponível em: <http://www.diabetesincontrol.com/joslins-diabetes-deskbook-a-guide-for-primarycare-providers-updated-2nd-ed-excerpt-1-what-are-the-five-steps-to-patient-adherence/>
221. Freeman J, Lyons L. The use of continuous glucose monitoring to evaluate the glycemic response to food. *Diabetes Spect*. 2008;21(1):134-7.
222. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117-24.
223. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a dietary approaches to stop hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2823-31.
224. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):851-7.
225. Liese AD, Nichols M, Sun X, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Adherence to the dash diet is inversely associated with incidence of type 2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1434-6.
226. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):55-7.
227. 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.
228. Chiavaroli L, Vigiouliouk E, Nishi SK, Blanco Mejia S, Rahelić D, Kahleová H, et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients*. 2019;11(2).
229. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberg ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019.
230. U.S. Department of Health and Human Services; U.S. Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8. ed. 2015.
231. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(1):52-67.
232. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: recent results and their potential implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1190:15-24.
233. Machado RM, Stefano JT, Oliveira CP, Mello ES, Ferreira FD, Nunes VS, et al. Intake of trans fatty acids causes nonalcoholic steatohepatitis and reduces adipose tissue fat content. *J Nutr*. 2010;140(6):1127-32.
234. Luukkonen PK, Sädevirta S, Zhou Y, Kayser B, Ali A, Ahonen L, et al. Saturated Fat Is More Metabolically Harmful for the Human Liver Than Unsaturated Fat or Simple Sugars. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1732-9.
235. Gomez-Marin B, Gomez-Delgado F, Lopez-Moreno J, Alcalá-Díaz JF, Jimenez-Lucena R, Torres-Peña JD, et al. Long-term consumption of a Mediterranean diet improves postprandial lipemia in patients with type 2 diabetes: the Cordioprev randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(5):963-70.
236. Foerster M, Marques-Vidal P, Gmel G, Daeppen JB, Cornuz J, Hayoz D, et al. Alcohol drinking and cardiovascular risk in a population with high mean alcohol consumption. *Am J Cardiol*. 2009;103(3):361-8.
237. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999;319(7224):1523-28.
238. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333.
239. Hernández Á, Castañer O, Goday A, Ros E, Pintó X, Estruch R, et al. The Mediterranean Diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(9).
240. 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.
241. 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.

242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary Protein Intake and Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;(1):77-85.
247. Lim HS, Kim HS, Kim JK, Park M, Choi SJ. Nutritional Status and Dietary Management According to Hemodialysis Duration. *Clin Nutr Res* 2019;8(1):28-35.
248. American Diabetes Association. *Diabetes Care in Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019.* *Diabetes Care* 2019;42(1):173-81.
249. Borges VC, Correia MIT, Alvarez-Leite J. *Terapia nutricional no diabetes mellitus [Projeto Diretrizes].* [S.l.]: Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina; 2011.
250. 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.
251. Sanz-Paris A, Alvarez Herman, Ballesteros-Pomar MD, Botella-Romero MD, León-Sanz M5, Martín-Palmero Á, et al. Evidence-based recommendations and expert consensus on enteral nutrition in the adult with diabetes mellitus or hyperglycemia. *Nutrition* 2017;41:58-67.
252. 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.
253. Ojo O, Brooke J. Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: A systematic review. *Nutrients.* 2014;6(11):5142-52.
254. Cunha MR, Campos LF, Silva JGN. *Diabetes mellitus tipo 2.* In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* São Paulo: Atheneu; 2017.
255. 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.* 2017;36(6):1567-72.
256. 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.
257. Hamdy O, Ernst FR, Baumer D, Mustad V, Partridge J, Hegazi R. Differences in resource utilization between patients with diabetes receiving glycemia-target specialized nutrition vs standard nutrition formulas in U.S. hospitals. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(2 Suppl):86S-91S.
258. van Steen SC, Rijkenberg S, Sechterberger MK, DeVries JH, van der Voort PHJ. Glycemic Effects of a Low-Carbohydrate Enteral Formula Compared With an Enteral Formula of Standard Composition in Critically Ill Patients: Na Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(6):1035-45.
259. Doola R, Deane AM, Tolcher DM, Presneill JJ, Barrett HL, Forbes JM, et al. The effect of a low carbohydrate formula on glycaemia in critically ill enterally-fed adult patients with hyperglycaemia: A blinded randomised feasibility trial. *Clin Nutr ESPEN* 2019;31:80-7.
260. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Malcolm J, Halperin I, Miller DB, Moore S, Nerenberg KA, et al. In-Hospital Management of Diabetes. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S115-S123.
261. Drincic AT, Knezevich JT, Akkireddy P. Nutrition and hyperglycemia management in the inpatient setting (meals on demand, parenteral, or enteral nutrition). *Curr Diab Rep.* 2017;17(8):59.
262. Roberts S, Brody R, Rawal S, Byham-Gray L. Volume-based vs rate-based enteral nutrition in the intensive care unit: Impact on nutrition delivery and glycemic control. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(3):365-375.
263. 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.
264. 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.
265. 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.
266. 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.
267. Matia Martin P, Robles Agudo F, Lopez Medina JA, Sanz Paris A, Tarazona Santabalbina F, Domenech Pascual JR, et al. Effectiveness of an oral diabetes-specific supplement on nutritional status, metabolic control, quality of life and functional status in elderly patients. A multicenter study. *Clin Nutr* 2019;38(3):1253-61.
268. Sanz-Paris A, Boj-Carceller D, Lardies-Sanchez B, Perez-Fernandez L, Cruz-Jentoft AJ. Health-care costs, glycemic control and nutritional status in malnourished older diabetics treated with a hypercaloric diabetes-specific enteral nutritional formula. *Nutrients* 2016;8(3):153.
269. Mitka M. Bariatric surgery continues to show benefits for patients with diabetes. *JAMA.* 2012;307(18):1901-2.
270. 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.



271. Allied Health Sciences Section Ad Hoc Nutrition Committee, Aills L, Blankenship J, Buffington C, Furtado M, Parrott J. ASM-BS allied health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(5 Suppl):S73-108.
272. *Diabetes Care*. 2019;42, Suppl 1.
273. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S104-S108.
274. 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.
275. Burgos MGPA. Abordagem dietoterápica nos diferentes procedimentos cirúrgicos. In: Burgos MGPA, Lima DS, Coelho PBP. *Nutrição em cirurgia bariátrica*. Rio de Janeiro: Rubio; 2011.
276. 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.
277. Elliot K. Nutritional considerations after bariatric surgery. *Crit Care Nurs Q*. 2003;26(2):133-8.
278. Martin L, Benotti P. Preoperative evaluation and preparation of bariatric surgery candidates. In: Martin LF, editor. *Obesity surgery*. Nova Iorque: McGraw-Hill; 2004. p. 95-109.
279. Randall A, Colucci MS. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: a viable option. *Postgrad Med*. 2011;123(1):242-50.
280. Kaouk L, Bashaw M. *The complete guide to weight loss surgery: Your questions finally answered*. CreateSpace Independent Publishing Platform; 2018.
281. 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.
282. Bosnic G. Nutritional requirements after bariatric surgery. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2014;26(2):255-62.
283. 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.
284. Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres; Agência Nacional de Vigilância Sanitária Adoçantes [Internet]. [acesso em 15 maio 2019]. Disponível em: <http://abiad.org.br/wp-content/uploads/2017/02/cartilha-adoçantes-abiad.pdf>
285. World Health Organization. *eHealth – tools & services: needs of the member states*. Report of the WHO Global Observatory for eHealth. Geneva: World Health Organization; 2006.
286. 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.
287. 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.
288. American Diabetes Association. *Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S71-S80.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. 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.



# Consumo de gorduras e saúde cardiovascular

Atualmente, o diabetes *mellitus* atinge 180 milhões de pessoas em todo o mundo. Com o aumento da prevalência de obesidade e o sedentarismo, estima-se que em 2025 mais de 300 milhões de pessoas venham ter diabetes.<sup>1,2</sup>

Nos países em desenvolvimento, o aumento esperado é de 170% (de 84 milhões para 228 milhões de pessoas afetadas). Essa projeção é de especial importância nesses países, onde o diabetes se encaminha para a aparição em fases mais precoces da vida (entre 40-64 anos) em comparação com os países desenvolvidos, onde a doença normalmente acontece aos 65 anos de idade ou mais.<sup>2</sup>

No cenário global, é projetado para o ano de 2030 um aumento de mortalidade atribuído ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DVC), tais como a doença isquêmica cardíaca e a doença cerebrovascular.<sup>3</sup> De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as DCV são causas primárias de mortalidade mundial, atingindo cerca de 31% da população, inclusive a brasileira.<sup>4</sup> Em 2011 a doença arterial coronariana (DAC) contribuiu para 31% da mortalidade cardiovascular. Segundo dados do Sistema Único de Saúde, o sistema de saúde pública financiou, no ano de 2012, 940.323 hospitalizações por doença cardiovascular.<sup>5,6</sup>

A associação entre diabetes e DCV está bem estabelecida e foi documentada em vários estudos de coorte observacionais de grande porte.<sup>7,8</sup>

O diabetes predispõe o desenvolvimento da DAC, que leva à doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca e mortalidade precoce.<sup>9</sup> O diabetes é um fator significativo de risco para DCV, e as complicações cardiovasculares são as principais causas de morte dos pacientes que têm diabetes.<sup>10</sup> Dados recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) sugerem que 50% dos pacientes com diabetes vão a óbito por fatores associados ao coração e, em mais de dois terços dos atestados de óbitos de pessoas com diabetes com 65 anos de idade ou mais, a causa é DCV.<sup>11</sup>

Outro fator de risco para a DCV no paciente com diabetes é o padrão dietético, na qual predominam o alto consumo de SFA (ácido graxo saturado. Do inglês: *saturated fatty acids*), gordura trans e carboidrato simples. O consumo elevado desses macronutrientes aumenta lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), resistência à insulina, pressão arterial, estresse oxidativo, inflamação e reduz níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-c).<sup>3,12-15</sup> Todos esses fatores de risco para DCV aumentam o desenvolvimento de placa aterosclerótica independentemente da idade e sexo dos indivíduos, aumentando o risco de mortalidade precoce. Em estudo global que envolveu

mais de 1 milhão e 600 mil pessoas de mais de 180 países,<sup>16</sup> observou-se que o consumo de gordura trans na alimentação foi de 1,4%, sendo que em alguns países como Egito e Paquistão, esse consumo ultrapassou os 5%. No estudo populacional brasileiro de Previdelli, Goulart e Aquino,<sup>17</sup> foram analisados mais de 4.300 indivíduos acima de 60 anos. Observou-se que 14% não atingiam as recomendações mínimas para ingestão de carboidratos, e destes, 50% exibiram consumo excessivo de gorduras na alimentação. Esses dados são preocupantes, uma vez que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) regulamenta que os produtos que contenham uma quantidade menor ou igual a 0,2 g de gorduras trans por porção podem ser declarados como zero gordura trans.<sup>18</sup>

Vamos usar como exemplo uma dieta de 2.000 kcal em que um indivíduo consumirá biscoito recheado. A porção indicada na embalagem é de 3 unidades, que contém 0,2 g de gordura trans e 6% do valor diário (VD) de SFA. Considerando que o indivíduo consuma o pacote inteiro (14 unidades), ele estará ingerindo  $\cong$  1g de gordura trans e 28% do VD de SFA.<sup>18</sup>

Tais achados merecem atenção, pois inúmeros trabalhos demonstram que redução do consumo de SFA e gordura trans, ou a substituição dessas por MUFA (ácido graxo monoinsaturado. Do inglês: *monounsaturated fatty acids*) e PUFA (ácido graxo poli-insaturado. Do inglês: *polyunsaturated fatty acids*), exercem efeitos protetores contra progressão de aterosclerose, atenuando o risco de mortalidade por DCV.<sup>19,20</sup>

Apesar de estar bem descrito o papel da gordura trans em aumentar o risco de DCV, resultados controversos são observados para SFA. Em estudo de corte prospectivo envolvendo mais de 135 mil indivíduos de 18 países,<sup>14</sup> com maior consumo de gordura total ou SFA, não foram associadas a risco de mortalidade (HR: 0,77 [IC 95%: 0,67-0,87]), (HR: 0,86 [IC 95%: 0,76-0,99]) e de AVC (HR: 0,82 [IC 95%: 0,68-1,00]), (HR: 0,79 [IC 95%: 0,64-0,98]), respectivamente. É válido ressaltar que neste estudo a média no consumo de gorduras totais e SFA em relação ao valor calórico total (VCT), não ultrapassaram 31% e 11%, respectivamente, sendo estes valores muito próximos dos limites máximos recomendados. Reporta-se na metanálise recente de Zhu, Bo e Liu envolvendo 43 estudos<sup>21</sup> que alto consumo de SFA não se associou com risco de DCV (RR: 0,97 [IC 95%: 0,93-1,01]). Adicionalmente, não se observou relação linear significativa com aumento no consumo de 5% de gorduras totais e 5 g/dia de SFA, com risco de DCV - RR: 0,99 (IC 95%: 0,97-1,01) e RR: 1,01 (IC 95%: 0,99-1,02), respectivamente. Resultados semelhantes de não associação

também foram observados, quando se investigou maior consumo de SFA e doença isquêmica miocárdica, em estudo que acompanhou por mais de 12 anos 35.597 pessoas.<sup>22</sup>

Por outro lado, em um estudo que inclui 6.192 pacientes com diabetes tipo 2, acompanhados por 9,2 anos, observou-se que a substituição de 5% da energia provinda do carboidrato por SFA aumentou o risco de mortalidade por DCV em 24% (HR: 1,24 [IC 95%: 0,98-1,57]).<sup>15</sup>

Nas últimas décadas houve uma preocupação crescente com relação à substituição dietética do consumo de carboidrato por gordura, no desfecho de DVC. Em um estudo de coorte no qual se acompanharam mais de 340 mil pessoas por 4 a 10 anos, a substituição percentual de carboidrato por PUFA reduziu risco de 13% nos eventos coronarianos (HR: 0,87 [IC 95%: 0,77-0,97]) e 26% na mortalidade coronariana (HR: 0,74 [IC 95%: 0,61-0,89]).<sup>14</sup> De maneira não esperada, a manutenção do VCT por meio da redução de carboidrato pelo aumento da SFA promoveu redução de 20% no risco de acidente vascular cerebral (AVC) (HR: 0,80 [IC 95%: 0,69-0,93]).<sup>14</sup>

Há tempos observamos resultados conflitantes em relação ao aumento ou redução de SFA substituídos por carboidrato ou

vice-versa na promoção de risco de DCV. A quantidade ideal de gordura total para pacientes com diabetes ainda é controversa, portanto um plano alimentar que realce alimentos de uma dieta estilo mediterrâneo, rica em MUFA e PUFA, pode ser considerada para melhorar o metabolismo da glicose e reduzir o risco de DCV. Apesar disso, sugere-se que o consumo de gorduras totais não exceda o recomendado pela Academia Nacional de Medicina e pela Sociedade Brasileira de Diabetes, que estabeleceram como aceitável uma distribuição de gordura total no valor de 20 a 35% do total de calorias ingeridas,<sup>23,24</sup> a fim de promover ótima manutenção do balanço calórico e menor desenvolvimento de doenças cardiometabólicas.<sup>25</sup>

No contexto da alimentação é importante conhecer a composição dos alimentos e assim oferecer ferramentas para melhores escolhas no sentido de reduzir ou melhorar o perfil lipídico da alimentação do indivíduo. Nesse sentido, se faz necessário também o incentivo à redução do consumo de alimentos industrializados, melhores escolhas de gorduras para o preparo dos alimentos e equilíbrio entre a distribuição de macronutrientes na dieta.<sup>26,27</sup>

A Tabela a seguir mostra a composição de ácidos graxos de alimentos comumente consumidos pela população brasileira.

Tabela 1. Tabela nutricional com quantidade de ácidos graxos dos alimentos (100 g)<sup>28</sup>

Alimento	AGS (g)	AGM (g)	AGP (g)	Láurico 12:0(g)	Coolesterol (mg)	Mirístico 14:0(g)	Palmístico 16:0(g)	Estearico 18:0(g)	Oleico 18:1(g)	Linoleico 18:2 (g)	EPA 20:5 (g)	DHA 22:6(g)	Elaídico 18:1t(g)
Carne bovina													
Contrafilé, com gordura, cru	6,9	6,2	0,1	0,01	73	0,53	3,82	2,03	5,33	0,15			0,28
Lagarto, cru	2,3	2,3	0,1		56	0,14	1,36	0,66	1,98	0,06			0,08
Picanha, com gordura, crua	6,1	6,7	0,3		60	0,42	3,46	1,83	5,86	0,22			0,22
Patinho, sem gordura, cru	2	1,9	0,2		56	0,11	1,08	0,66	1,65	0,1			0,07
Peixes													
Filé de merluza cru	0,9	0,5	0,4		57	0,17	0,59	0,08	0,35	0,03	0,11		
Salmão fresco, sem pele, cru	2,5	2,9	3,1	0,01	53	0,3	1,39	0,49	2,26	1,73	0,43	0,46	
Sardinha, conservada em óleo, enlatada	4,1	5,5	11,9		73	0,32	2,66	0,84	5,03	9,78	0,44	0,46	
Aves													
Frango, coxa com pele, crua	3	4,1	2,2		97	0,05	2,24	0,68	3,61	2			0,04
Frango, coxa sem pele, crua	1,6	2,1	0,8		91	0,03	1,19	0,4	1,82	0,8			0,01
Ovo de galinha, inteiro, cozido	2,9	3,8	1,1		397	0,02	2,07	0,76	3,5	0,94		0,02	0,02
Peito de frango, sem pele, cru	1,1	1,3	Tr		59	0,03	0,79	0,25	1,16	Tr			0,01
Suíno													
Costela, crua	7,4	8,3	2,3	0,02	69	0,28	4,59	2,42	7,64	2,11			
Lombo, cru	3,3	3,7	1	0,01	55	0,12	2,08	1	3,39	0,88			

Alimento	AGS (g)	AGM (g)	AGP (g)	Láurico 12:0(g)	Colesterol (mg)	Mirístico 14:0(g)	Palmístico 16:0(g)	Estearíco 18:0(g)	Óleo 18:1(g)	Linoleico 18:2 (g)	EPA 20:5 (g)	DHA 22:6(g)	Eláidico 18:1t(g)
Leites e derivados													
iogurte natural integral	1,8	0,9	0,1	0,07	14	0,3	0,91	0,4	0,83	0,06	Tr	Tr	
iogurte natural desnatado	0,2	0,1		0,01	3	0,03	0,1	0,05	0,09	Tr			0,01
Queijo Minas frescal	11,4	5,8	0,4	0,41	62	1,73	5,78	2,53	5,14	0,28			0,54
Leite de vaca integral	1,4	0,7	0,1	0,06	10	0,25	0,71	0,29	0,65	0,04		Tr	
Leite de vaca desnatado, em pó	0,6	0,2	Tr	0,02	25	0,09	0,29	0,12	0,2	0,03			0,02
Castanhas e sementes e leguminosas													
Amendoim torrado com sal	9,7	29,1	14,2		NA	0,04	5,28	1,28	27,14	14,18			
Castanha do Brasil, crua	15,3	27,4	21		NA	0,04	0,04	6,14	27,14	20,97			
Castanha de caju, torrada, com sal	7,7	26,5	8,1		NA		3,95	3,42	26,27	8			0,11
Chia	3,33	2,31	23,66		NA	0,03	2,17	0,91	2,2	5,83			
Coco, cru	30	1,5	0,3	15,37	NA	6,12	2,74	0,97	1,47	0,32			
Linhaça	4,2	7,1	25,3		NA	0,03	2,49	1,62	7,06	5,42			
Noz, crua	5,6	8,7	44,1		NA		4,26	1,34	8,66	35,3			
Frutas													
Abacate	2,3	4,3	1,4		NA	0,01	2,2	0,1	4,12	1,29			
Açaí puro	0,7	2	0,4		NA	Tr	0,66	0,07	1,93	0,35			
Açaí com xarope de guaraná e glucose	0,7	1,9	0,3		NA	Tr	0,58	0,07	1,88	0,3			

Alimento	AGS (g)	AGM (g)	AGP (g)	Láurico 12:0(g)	Coolesterol (mg)	Mirístico 14:0(g)	Palmístico 16:0(g)	Estearíco 18:0(g)	Óleo 18:1(g)	Linoleico 18:2 (g)	EPA 20:5 (g)	DHA 22:6(g)	Eláidico 18:1t(g)
Óleos e gorduras													
Azeite de oliva, extravirgem	14,9	75,5	9,5	NA	NA	11,3	2,96	74,01	8,74				
Banha suína <sup>27</sup>	39,82		0,19	1,59	22,4	15,27	40,4	12,43					
Margarina, com sal, 65% de lipídios	14,9	18,2	21,4	0,06	NA	0,11	8,29	5,75	17,87	19,48			8,69
Manteiga com sal	49,2	20,4	1,2	2,09	201	8,06	23,01	9,3	17,94	0,89			2,5
Óleo de canola	7,9	62,6	28,4	NA	NA	0,06	4,59	2,21	61,14	20,87			
Óleo de coco	82,47	6,33	1,7	41,84	NA	16,65	8,63	2,51	6,27	1,68			
Óleo de girassol	10,8	25,4	62,6	NA	NA	12,12	2,18	33,04	62,22				
Embutidos													
Hambúrguer bovino, cru.	5,7	5,8	0,8	0,02	70	0,39	3,06	1,97	4,96	0,68		0,01	0,81
Linguiça, suína, crua	4,0	5,0	1,7	0,01	53	0,15	2,52	1,24	4,66	1,48			0,03
Mortadela	6,1	8,1	4,7	83	83	0,17	4,15	1,74	7,36	4,41			
Salame	9,6	12,1	4,7	85	85	0,34	5,78	3,09	11,21	4,23			0,10

<sup>28</sup> Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. NEPA. Tabela brasileira de composição de alimentos – TACO – Versão 4. Campinas; 2011.

<sup>29</sup> Fonseca H, Gutierrez, L. Composição em ácidos graxos de óleos vegetais e gorduras animais. Anais da Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz; 1974;31:485-490.

**Abreviações:** AGS: ácido graxo saturado; AGM: ácido graxo monoinsaturado; AGP: ácido graxo poli-insaturado; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosa-hexaenoico; NA: não aplicável; Tr: traço. Adotou-se traço nas seguintes situações: a) valores de nutrientes arredondados para números que caíam entre 0 e 0,5; b) valores de nutrientes arredondados para números com uma casa decimal que caíam entre 0 e 0,05; c) valores de nutrientes arredondados para números com duas casas decimais que caíam entre 0 e 0,005; e; d) valores abaixo dos limites de quantificação (30).



## Referências bibliográficas

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:1936-40.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). Cardiovascular Diseases (CVDs). Key Facts, 2017. Disponível em: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/). Acesso em: 26 jun. 2019.
- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011;377:1949-1961.
- Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation.* 2016;133(4):422-33.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-220.
- Smith SC Jr, Faxon D, Cascio W et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group VI: revascularization in diabetic patients. *Circulation* 2002;105:e165-9.
- Tillquist MN, Maddox TM. Update on diabetic cardiomyopathy: inches forward, miles to go. *Curr Diab Rep* 2012;12:305-13.
- Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:643-656.
- New WHO statistics highlight increases in blood pressure and diabetes, other noncommunicable risk factors. *Cent Eur J Public Health* 2012;20(134):149.
- Brouwer IA. Effect of trans-fatty acid intake on blood lipids and lipoproteins: a systematic review and meta-regression analysis. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Muñoz A, Costa M. Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:610950.
- Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, Iqbal R, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;390(10107):2050-2062.
- Campmans-Kuijpers MJ, Sluijs I, Nöthlings U, Freisling H, Overvad K, Boeing H et al. The association of substituting carbohydrates with total fat and different types of fatty acids with mortality and weight change among diabetes patients. *Clin Nutr.* 2016 Oct;35(5):1096-102.
- Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG et al. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ.* 2014;348:g2272.
- Previdelli AN, Goulart RMM, Aquino RC. Balance of macronutrient intake among Brazilian elderly: analysis of the National Dietary Survey 2008-2009. *Rev. bras. epidemiol.* 2017;20(1):70-80
- Rotulagem nutricional obrigatória: manual de orientação às indústrias de Alimentos - 2º Versão / Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Universidade de Brasília - Brasília: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2005. 44p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/389979/Rotulagem+Nutricional+Obrigat%C3%B3ria+Manual+de+Orienta%C3%A7%C3%A3o+%C3%A0s+Ind%C3%BAstrias+de+Alimentos/ae72b30a-07af-42e2-8b76-10ff96b64ca4>. Acesso em: 26 jun. 2019.
- Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD011737.
- Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(3):e1-e23.
- Zhu Y, Bo Y, Liu Y. Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):91.
- Praagman J, Beulens JW, Alsema M, Zock PL, Wanders AJ, Sluijs I et al. The association between dietary saturated fatty acids and ischemic heart disease depends on the type and source of fatty acid in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):356-65.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids [Internet], 2005. Washington, DC, National Academies Press. Disponível em [https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic\\_uploads/energy\\_full\\_report.pdf](https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/energy_full_report.pdf). Acesso em: 26 jun. 2019.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2017-2018. São Paulo:Clannad; 2017. Disponível em <https://www.diabetes.org.br/profissionais/imagens/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2019.
- Zelman K. The great fat debate: a closer look at the controversy questioning the validity of age-old dietary guidance. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(5):655-8.
- Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AMP et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1Supl.3):1-40.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - 2. ed. - Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 156 p. : il.
- Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: UNICAMP/NEPA, 2011. 161 p. Disponível em: <[http://www.nepa.unicamp.br/taco/contar/taco\\_4\\_edicao\\_ampliada\\_e\\_revisada.pdf?arquivo=taco\\_4\\_versao\\_ampliada\\_e\\_revisada.pdf](http://www.nepa.unicamp.br/taco/contar/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf?arquivo=taco_4_versao_ampliada_e_revisada.pdf)>. Acesso em: 26 jun. 2019.
- Fonseca H, Gutierrez, L. Composição em ácidos graxos de óleos vegetais e gorduras animais. *Anais Da Escola Superior De Agricultura Luiz De Queiroz;* 1974;31: 485-490.
- Greenfield H, Southgate DAT. Food composition data: production, management and use. Rome: FAO Publishing Management Service, 2003.

# Transtornos alimentares: diagnóstico e conduta

## Introdução

**T**ranstornos alimentares caracterizam-se por graves distúrbios nos hábitos ou no comportamento alimentar, podendo estar associados a distúrbios da imagem corporal. São classificados nas doenças psiquiátricas (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-V*) e na CID 11 (Classificação Internacional de Doenças) como bulimia, anorexia, transtornos alimentares não especificados (TANEs) e transtorno compulsivo alimentar (TCA) (Quadro 1) (D).<sup>1,2</sup>

A natureza crônica do diabetes poderia predispor ao desenvolvimento de distúrbios alimentares (Figura 1), especialmente na adolescência. A correlação entre transtornos alimentares e diabetes é provavelmente associada com a insatisfação da imagem corporal e com o desejo de perder o peso que pode ser adquirido com o uso de insulina. Além disso, pensamentos obsessivos sobre comida e a crença de que o diabetes deve ser enfrentado como um desafio diário para o seu autocontrole podem contribuir. Pessoas com diabetes têm a oportunidade única de manipular deliberadamente as dosagens de insulina para controlar o peso. Tal prática passou a ser conhecida com o nome de “diabulimia”, atualmente reconhecida pela comunidade científica.

A prevalência de transtornos alimentares e de alguns sintomas sugestivos de transtornos alimentares em adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é maior quando comparada a adolescentes sem diabetes.<sup>3</sup> Young *et al.*, em uma metanálise incluindo 664 adolescentes com e 1.894 sem DM1, observaram que a prevalência de transtornos alimentares e de alguns sintomas foi de 39,3% no grupo daqueles com diabetes e 32,5% no grupo daqueles sem diabetes (tamanho de efeito  $d = 0,52$ ; IC 95%: 0,10-0,94). Quando foram agrupados os dados de 825 indivíduos com diabetes tipo 1 e 2.282 indivíduos sem diabetes, os transtornos alimentares foram diagnosticados em 7,0% dos indivíduos com diabetes e em 2,8% dos indivíduos sem diabetes ( $d = 0,46$ ; 95% IC: 0,10-0,81).<sup>4-7</sup> Por outro lado, a prevalência de transtornos alimentares nos indivíduos com diabetes tipo 2 (DM2) varia de 6,5 a 9%.<sup>3</sup> A bulimia e os TANEs com variedade “compulsivo-purgativa” são mais prevalentes naqueles com diabetes tipo 1 e TCA naqueles com diabetes tipo 2 (em torno de 59,4%) (A)<sup>4</sup>(C)<sup>5</sup>(A).<sup>6</sup>

Em pesquisa recente realizada em um centro de tratamento de transtornos alimentares com uma amostra de 2.342 pacientes pareados com população em geral (N = 9.638), verificou-se que, antes de entrar para o tratamento de transtornos alimentares, o risco de diabetes tipo 2 foi

substancialmente aumentado em pacientes comparados com os controles. No final do período de estudo, a prevalência de DM2 foi de 5,2% entre os pacientes, 1,7% entre os controles e, em pacientes do sexo masculino, foi significativamente maior em comparação com as mulheres. Daqueles tratados para o TCA, a cada três havia um caso de DM2 até o final do período de estudo (A).<sup>8</sup> Estudo realizado por Hsu *et al.* demonstra que adolescentes com DM1 do sexo feminino e masculino apresentam mais sintomas de bulimia e comportamentos bulímicos quando comparados aos sem diabetes. Índice de massa corporal (IMC) mais elevado e pior controle glicêmico têm sido apontados também como fatores significativos na ocorrência de transtornos alimentares.<sup>9</sup>

Comorbidades psiquiátricas – tais como depressão, ansiedade e distúrbios de personalidade – podem ocorrer, agravando o quadro clínico, sobretudo quando presentes no paciente com diabetes (C).<sup>10</sup>

As consequências dos transtornos alimentares são graves, podendo levar inclusive ao óbito e, no caso dos indivíduos com diabetes, podem ser a causa do mau controle e do surgimento mais precoce de complicações crônicas (A).<sup>9</sup>

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mostrou evidências de que tende a ser mais difícil obter o controle metabólico nos adolescentes com diabetes. Fatores relativos à própria puberdade, familiares e psicossociais estão envolvidos (A).<sup>11</sup> Na presença de transtornos alimentares, são observados níveis mais altos de hemoglobina glicada (HbA1c), atraso de crescimento físico e puberal, cetoacidoses recorrentes, hipoglicemias graves e a instalação de complicações crônicas microvasculares mais precoces (A).<sup>11,12</sup> A duração da omissão de insulina tem sido demonstrada em estudos, de modo significativo, como o fator que mais se associa ao aparecimento de retinopatia e nefropatia diabética em jovens com DM1 (A).<sup>13</sup>

## Anorexia e diabetes *mellitus*

Anorexia (AN) é representada por uma distorção da imagem corporal, em que ocorre medo mórbido de engordar e, na maioria das vezes, restrição e/ou seleção de alimentos. Modificações no comportamento alimentar, como a realização constante de diferentes tipos de dieta com o objetivo de perda de peso, também podem ser fatores predisponentes de anorexia.

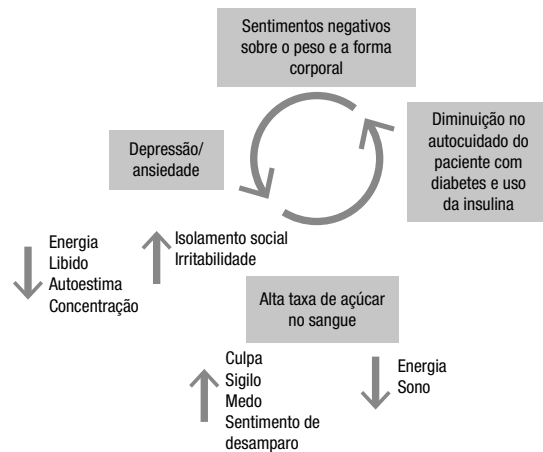
No quadro clínico, ocorre perda de peso importante, geralmente maior que 15% do peso ideal, caracterizando-se por um IMC  $\leq 17,5 \text{ kg/m}^2$ , acompanhado de distúrbio de imagem

corporal. No sexo feminino, de acordo com os parâmetros atuais do DSM-V, devem ser investigados ciclos menstruais irregulares (não sendo necessária a presença de amenorreia de pelo menos 3 meses); no sexo masculino, pode estar presente diminuição da libido (A).<sup>2</sup> A anorexia é classificada como restritiva ou purgativa (ver Quadro 1).

**Quadro 1.** Classificação das doenças pela *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*, novos critérios.

Critérios diagnósticos para anorexia nervosa
<p><b>A.</b> Restrição da ingestão calórica com relação às necessidades, levando a um peso corporal significativamente baixo no contexto de idade, gênero, trajetória do desenvolvimento e saúde física. Peso significativamente baixo é definido como inferior ao peso mínimo normal ou, no caso de crianças e adolescentes, menor que o minimamente esperado</p> <p><b>B.</b> Medo intenso de ganhar peso ou engordar ou presença de comportamentos persistentes que interferem no ganho de peso, mesmo estando com o peso significativamente baixo</p> <p><b>C.</b> Perturbação no modo como o próprio peso ou a forma corporal são vivenciados, influência indevida do peso ou da forma do corpo sobre a autoavaliação, ou ausência persistente de reconhecimento da gravidade do baixo peso corporal atual</p>
<p><b>Para notificação de acordo com a CID-10:</b>  <b>F 50.01 Tipo restritivo:</b> durante os últimos 3 meses de anorexia nervosa, o indivíduo não se envolveu regularmente em um comportamento de comer compulsivamente ou de purgação (i.e. autoindicação de vômito ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas). Esse subtipo descreve apresentações nas quais a perda de peso seja conseguida essencialmente por meio de dieta, jejum e/ou exercício excessivo.  <b>F 50.02 Tipo de compulsão alimentar purgativa:</b> durante os últimos 3 meses de anorexia nervosa, o indivíduo envolveu-se em episódios de compulsão alimentar purgativa (i.e., autoindução de vômito ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas).</p>
Critérios diagnósticos para bulimia nervosa
<p><b>A.</b> Episódios recorrentes de compulsão. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado pelos seguintes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingestão em um determinado período de tempo (p. ex., a cada 2 h) de uma quantidade de alimentos definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria durante um período similar e sob circunstâncias similares</li> <li>• Sentimento de falta de controle sobre o comportamento alimentar durante o episódio (p. ex., incapacidade de parar de comer ou de controlar o que e quanto está comendo)</li> </ul> <p><b>B.</b> Comportamentos compensatórios inadequados e recorrentes, a fim de evitar aumento de peso, tais como autoindução de vômito, uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas ou outros medicamentos, jejuns ou exercícios excessivos</p> <p><b>C.</b> A compulsão alimentar e os comportamentos compensatórios inapropriados ocorrem, em média, pelo menos 1 (uma) vez por semana, durante 3 meses</p> <p><b>D.</b> A autoavaliação é indevidamente influenciada pela forma e pelo peso do corpo</p> <p><b>E.</b> O distúrbio não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa</p>

Especificar a gravidade: leve (média de 1 a 3 episódios de comportamentos inapropriados por semana); moderada (média de 4 a 7 episódios de comportamentos inapropriados por semana); grave (média de 8 a 13 episódios de comportamentos inapropriados por semana); extrema (média de 14 ou mais episódios de comportamentos inapropriados por semana).



**Figura 1.** Diabetes tipo 1 e transtornos alimentares (Ann Goebel-Fabbri; PhD).

No paciente com DM1 e anorexia, a alimentação irregular ou períodos de jejum podem levar a quadros frequentes e graves de hipoglicemia. A prática exagerada de exercícios físicos também pode causar episódios hipoglicêmicos, nos quais deve ser observada a duração da atividade, visto que a hipoglicemia pode ser tardia (4 a 5 horas após). Quando a anorexia é do tipo “purgativa”, são realizadas formas de compensação, tais como vômito, uso de laxantes e diuréticos e, mais frequentemente, manipulação da dose de insulina, como diminuição ou omissão da dose, podendo causar cetoacidose diabética (B)<sup>13</sup> (C).<sup>14,15</sup> Quando os níveis de glicemia estão elevados de maneira crônica, também podem ocorrer períodos de amenorreia ou de alteração da menstruação, bem como retardo no desenvolvimento e dos caracteres sexuais secundários (atraso puberal).

## Bulimia e diabetes mellitus

A bulimia nervosa (BN) é o transtorno alimentar mais frequente em pacientes com DM1, podendo ocorrer em cerca de 30% das jovens com a doença (1% em mulheres com diabetes na faixa etária de 9 aos 13 anos, 14% dos 12 aos 18 anos e 34% nas jovens de 16 aos 22 anos) (B)<sup>3,4</sup> (C)<sup>12</sup> (B).<sup>13</sup> Na bulimia ocorre uma tentativa de compensação após a ingestão alimentar, sendo dividida em dois tipos: purgativa e não purgativa. A purgativa caracteriza-se nos indivíduos com DM1 pela alteração deliberada da dose de insulina, diminuindo a dose ou deixando de usá-la visando à perda de peso. Pode ocorrer também a prática de vômitos, uso de laxantes, enemas e/ou diuréticos.<sup>1,2,16</sup>

A omissão de insulina está incluída como “uso impróprio de medicamentos para a perda de peso” no DSM-IV para os critérios de bulimia e TANE (A).<sup>1</sup> A forma não purgativa caracteriza-se pela prática de atividade física excessiva, objetivando também conseguir perder peso.

No DSM-V (A)<sup>2</sup> houve uma pequena mudança, aparecendo com a seguinte descrição: “indivíduos com anorexia nervosa podem fazer uso abusivo de medicamentos como, por exemplo, pela manipulação de dosagem, a fim de conseguir perda de peso ou evitar aumento de peso. Indivíduos com DM podem omitir ou reduzir as doses de insulina, a fim de minimizar o metabolismo de carboidratos.” Pacientes com diabetes com bulimia apresentam frequência maior de internações devido a complicações

agudas, tais como episódios recorrentes de cetoacidose e hipoglicemias graves e também complicações crônicas, especialmente retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas.<sup>12,16</sup>

## Transtorno compulsivo alimentar e diabetes mellitus

O TCA foi aprovado para inclusão no DSM-V como sua própria categoria de transtorno alimentar. Transtorno de compulsão alimentar é definido como episódios recorrentes de comer significativamente mais alimentos em um curto período de tempo do que a maioria das pessoas consumiria sob circunstâncias similares, com episódios marcados por sentimentos de falta de controle. Um indivíduo com TCA pode comer muito rapidamente, mesmo sem fome. A pessoa pode apresentar sentimentos de culpa, vergonha ou desgosto e pode comer sozinha para ocultar o comportamento. Os episódios de compulsão ocorrem, em média, pelo menos 1 vez/semana, durante 3 meses.

É mais comum em pacientes com DM2, sendo que pode estar associado a um quadro de sobrepeso ou obesidade, ou até mesmo precedê-lo (C).<sup>5</sup> O TCA tem sido relatado em 1/3 dos indivíduos que estão em tratamento para o controle de peso, e a prevalência naqueles com diabetes estudada em vários grupos é variável: 30 a 59,4% (A).<sup>4</sup> Os pacientes com TCA comem compulsivamente, mas não fazem nenhuma prática compensatória, apresentando grande sentimento de culpa posteriormente (A).<sup>12</sup>

Isto dificulta o controle do diabetes e a perda de peso, promovendo de modo mais precoce o aparecimento de complicações agudas e crônicas, em que a cardiopatia é uma das principais responsáveis pela morte do indivíduos com DM2.

## Transtorno alimentar não especificado

A categoria "transtorno alimentar" aplica-se a apresentações em que sintomas característicos de um transtorno alimentar causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo; predominam, mas não satisfazem todos os critérios para qualquer transtorno alimentar específico.<sup>2</sup>

## Causas prováveis para o desenvolvimento de transtornos alimentares em pacientes com diabetes tipo 1

### Ganho de peso e consequente insatisfação com o corpo, possivelmente associados a insulino-terapia efetiva e intensiva no momento do diagnóstico

Durante períodos de mau controle metabólico costuma ocorrer perda de peso e, para algumas jovens no período pré-

-puberal ou puberal, essa perda de peso pode ser plenamente desejável. A introdução de insulina em múltiplas doses visando à melhora do controle metabólico (glicêmico) pode levar a ganho de peso, afetando negativamente a adolescente.<sup>11,13,17</sup>

## Manejo nutricional do diabetes

Dietas mais tradicionais para o controle do diabetes com base em porções e quantidades restritas de alimentos, assim como dietas mais flexíveis para o plano alimentar (p. ex., contagem de carboidratos), podem ser percebidas por muitas jovens como um tipo de restrição.<sup>18,19</sup>

## Fatores psicológicos e enfrentamento dos pais

Na fase da adolescência, ocorrem confrontos e necessidade de questionamentos. Como modo de controle, o jovem com diabetes passa a estabelecer esse mecanismo por meio do uso inadequado da insulina.

A omissão deliberada de insulina ou manipulação da dose como um meio para o controle de peso são fatores frequentes como método de purgação entre as jovens com diabetes; de 15 a 39% omitem ou reduzem a dose de insulina como maneira de perder peso.<sup>19,20</sup>

## Sinais e sintomas de alerta para o diagnóstico de transtorno alimentar no paciente com diabetes

É importante que a equipe multiprofissional esteja atenta para os seguintes sinais e sintomas de alerta:

- Episódios recorrentes de cetoacidose diabética (CAD)/hiperglicemia e/ou de hipoglicemias;
- Níveis sempre elevados de HbA1c;
- Atraso na puberdade ou maturação sexual ou menstruação irregular;
- Idas frequentes ao banheiro, sobretudo após alimentações;
- Episódios frequentes de infecções;
- Náuseas e dores de estômago;
- Atraso na cicatrização de infecções/contusões;
- Problemas dentários (perda do esmalte);
- Flutuações no peso/perda grave ou ganho rápido de peso sem explicações clínicas;
- Osteopenia e/ou osteoporose;
- Anemia e outras deficiências vitamínicas e de eletrólitos;
- Início precoce das complicações, especialmente neuropatia, retinopatia e nefropatia;
- Presença de comorbidades psiquiátricas, tais como depressão, ansiedade ou outros como, por exemplo, personalidade *borderline*;
- Pedidos frequentes para mudar o plano alimentar;
- Insistência na autoadministração de insulina de maneira privada;
- A crença fundamental de que a insulina faz engordar;



- Conhecimento enciclopédico do teor de carboidratos dos alimentos;
- Caso ocorra concomitante com hipotireoidismo: uso abusivo de levotiroxina;
- Uso abusivo de metformina.

## Conduta terapêutica

Quanto mais precocemente o transtorno alimentar for diagnosticado e tratado, melhor o prognóstico de cura. Deve-se determinar, no momento do diagnóstico, se há risco à vida e necessidade de hospitalização.

O tratamento deve ser feito com equipe multiprofissional, sendo a presença da nutricionista fundamental no acompanhamento do paciente e em torno da reeducação sobre o alimento. Além disso, há necessidade do tratamento psicoterápico individual com o intuito de trabalhar autoestima e imagem corporal e estabelecer um apoio psicológico à família (B)<sup>20</sup> (B).<sup>21</sup>

Na anorexia, a terapia envolve três fases principais: (1) restituição do peso perdido, utilizando-se, quando necessário, suplementos alimentares e reposição vitamínica; (2) tratamento de distúrbios psicológicos, tais como distorção da imagem corporal, baixa autoestima e conflitos interpessoais. Orientação deve ser dada ao paciente e à família quanto à necessidade de reduzir ou parar a atividade física (B).<sup>21</sup> Medicações antidepressivas devem ser evitadas na fase inicial do tratamento, pois a recuperação de peso corporal também diminui os sintomas de depressão. Quando necessário, os indicados são os inibidores de recaptção da serotonina (A)<sup>21</sup> (A).<sup>22</sup>

Na bulimia, o primeiro objetivo do tratamento consiste na redução dos comportamentos de compulsão alimentar e purgativos. Psicoterapia individual, principalmente a cognitivo-comportamental ou interpessoal, além da terapia familiar, está indicada como mais efetiva no tratamento do quadro de bulimia. Deve-se associar o tratamento psicoterápico ao medicamentoso para melhora do comportamento de compulsão-purgação. Os inibidores da recaptção da serotonina, como a fluoxetina, são úteis para o tratamento de depressão, ansiedade, obsessões e, em doses mais elevadas (p. ex., 60 a 80 mg), são considerados seguros e ajudam na redução da compulsão não apenas na bulimia, como também nos quadros de TCA (D)<sup>21</sup> (B).<sup>22</sup>

O topiramato, fármaco estabilizador do humor, também tem sido utilizado como coadjuvante no tratamento do quadro de compulsão alimentar (B)<sup>21</sup> (B).<sup>22,23</sup>

Indivíduos com transtornos alimentares frequentemente não reconhecem ou admitem que estejam doentes. Isso é mais difícil ainda de ser percebido pelo paciente e pela própria família quando o diabetes também está presente. Como resultado, podem ocorrer hipoglicemias e/ou quadros de cetoacidose diabética recorrentes, dificuldades para controle metabólico adequado (hemoglobinas glicadas elevadas) e instalação de complicações crônicas mais precoces, tais como retinopatia, nefro e neuropatia diabética. É fundamental que a equipe multidisciplinar que atende ao paciente com diabetes (médico, nutricionista, enfermeira, psicóloga, dentista) esteja atenta e apta para a suspeita da presença de um transtorno alimentar (B)<sup>21</sup> (A)<sup>23</sup> (B).<sup>24-27</sup>

## Referências bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed. May 2013.
2. ICD-11 for mortality and morbidity statistics. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1673294767>>. Acesso em: 12 de julho de 2019.
3. Pinhas-Hamiel O, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 2 and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013;13: 289-974.
4. Jones JM, Lawson ML, Daneman D et al. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ.* 2000; 320: 1563-6.
5. Herpertz ST, Albus Ch, Wagener R et al. Comorbidity of diabetes mellitus and eating disorders: Does diabetes control reflect disturbed eating behavior? *Diabetes Care.* 1998; 21:1-7.
6. Herpertz S, Albus C, Lichtblau K et al. Relationship of weight and eating disorders in type 2 diabetic patients: A multicenter study. *Int J Eat Disord.* 2000; 28: 68-77.
7. Young, V, Eiser, C, Johnson, B et al. Eating problems in adolescents with type 1 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Diabet. Med.* 2013; 30: 189-98.
8. Raevuori A, Suokas J, Haukka J et al. Highly increased risk of type 2 diabetes in patients with binge eating disorder and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2014; 48: 555-62.
9. Alice Hsu YY, Chen BH, Huang MC et al. Disturbed eating behaviors in Taiwanese adolescents with type 1 diabetes mellitus: a comparative study. *Pediatr. Diabetes.* 2009; 10: 74-81.
10. Papelbaum M, Moreira RO, Ellinger VCM et al. Comorbidade psiquiátrica no paciente diabético. *Psiquiatr Med.* 2001; 34: 82-5.
11. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
12. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP et al. Disordered eating behaviour and microvascular complications in young women with insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1849-53.
13. Rydall A. Effects of eating disorders in adolescent girls and young women with type 1 diabetes. *Diabetes Spectrum.* 2002; 15: 90-4.
14. Takii M, Uchigata Y, Kishimoto J, et al. The relationship between the age of onset of type 1 diabetes and the subsequent development of a severe eating disorder by female patients. *Pediatr Diabetes.* 2010; 12: 396-401.
15. Criego, A, Crow, S, Goebel-Fabbri, AE, et al. Eating disorders and diabetes: screening and detection. *Diabetes Spectrum.* 2009; 22: 144-6.
16. Takii M, Uchigata Y, Tokunaga S et al. The duration of severe Insulin omission is the factor most closely associated with the microvascular complications of type 1 diabetic females with clinical eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2008; 41: 259-64.



17. Daneman, D, Rodin, G, Jones, J et al. Eating disorders in adolescent girls and young adult women with type 1 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2002; 15: 83-5.
18. Affenito SG, Backstrand JR, Welch GW et al. Subclinical and clinical eating disorders in iddm negatively affect metabolic control. *Diabetes Care*. 1997; 20: 182-4.
19. Sztainer-Neumark D, Patterson J, Mellin A et al. Weight control practices and disordered eating behaviours among adolescent females and males with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1289-96.
20. Polonsky WP, Anderson, BJ, Aponte JA et al. Insulin omission in females with IDDM. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1178-85.
21. American Psychiatric Association (APA) Work Group on Eating Disorders. Practice Guidelines for treatment of patients with eating disorders, 2002.
22. Marcus M. Adapting treatment for patients with binge-eating disorder. In: Garner D, Garfinkel P (Eds.). *Handbook of treatment for eating disorders*. The Guilford Press, 1997; 484-93.
23. Agras WS. Pharmacotherapy of bulimia nervosa and binge eating disorder: longer-term outcomes. *Psychopharmacology Bulletin*. 1992; 33: 433-6.
24. Davison K. Eating disorders and diabetes: current perspectives. *Canadian Journal of Diabetes*. 2003; 27: 62-73.
25. Goebel-Fabbri, AE, Anderson, BJ, Fikkan, J et al. Improvement and emergence of insulin restriction in women with type 1. *Diabetes Diabetes Care*. 2011; 34: 545-50.
26. Schmitt TL. Disordered eating in adolescent females with T1DM. *Nurse Pract*. 2012; 37: 38-42.
27. Markowitz, JT, Butler, DA, Volkening, LK et al. Brief screening tool for disordered eating in diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 495-501.

# 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<sup>1,2</sup> e  $> 27 \text{ kg/m}^2$  para idosos.<sup>2,3</sup> 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.<sup>2,4,5</sup> 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.<sup>6</sup> 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.<sup>6</sup> 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%.<sup>7,8</sup>

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.<sup>9</sup> Na população com diabetes, 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.<sup>6</sup>

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.<sup>10</sup> Além disso, há evidências de que a manutenção da perda de peso pode retardar a progressão de pré-diabetes para DM2.<sup>10,11</sup>

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.<sup>12</sup> 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.<sup>13</sup>

## 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.<sup>14</sup>

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

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.<sup>15</sup> 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.<sup>16</sup>

Maraka *et al.*<sup>17</sup> 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.<sup>17</sup> 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.<sup>8</sup>

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.<sup>18</sup>

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.<sup>8</sup>

## Planejamento dietoterápico

Inicialmente, a decisão sobre a perda de peso deve ser conjunta, envolvendo o clínico e o seu paciente.<sup>15</sup> 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.<sup>14</sup> O interesse e o comprometimento do paciente são cruciais para o sucesso do tratamento.<sup>15</sup>

A abordagem nutricional pode variar conforme as dificuldades apresentadas pelo paciente. Posturas muito rigorosas, sem considerar as particularidades de cada caso, tornam-se infrutíferas.<sup>19</sup> Planos terapêuticos com dietas mais flexíveis são recomendados em casos de distúrbios alimentares.<sup>13</sup> 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.<sup>20</sup>

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.<sup>19</sup>

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.<sup>14,21,22</sup>

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.<sup>19,23</sup> Dessa forma, uma proposta de redução gradativa da ingestão energética parece ser mais interessante.<sup>19</sup>

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/m<sup>2</sup> e redução de 500 a 1.000 kcal/dia para indivíduos com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>.<sup>12,15,19</sup>

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.<sup>24</sup>

Em estudo de metanálise, Snorgaard *et al.*<sup>24</sup> 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.<sup>14,25</sup>

No planejamento dietoterápico, é importante considerar o estado de saúde prévio do indivíduo, as suas preferências e os aspectos culturais, além das condições socioeconômicas.<sup>10,22</sup> 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.<sup>26</sup>

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.<sup>27</sup> 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.<sup>28</sup>

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.<sup>9</sup>

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,<sup>4,5</sup> 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.<sup>15</sup> Após a perda de peso inicial, é importante manutenção da perda de peso em torno de 7%.<sup>14</sup>

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.<sup>9,29</sup>

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.<sup>9</sup> 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.<sup>12</sup>

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.<sup>30,31</sup>

Programas intensivos de tratamento que enfatizem a mudança do estilo de vida devem incluir  $\geq 16$  sessões em 6 meses, com foco em dietoterapia, exercícios físicos e estratégias comportamentais para atingir o déficit energético planejado.<sup>14</sup> 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 com diabetes, 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.<sup>14</sup>

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 ( $\leq 800$  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.<sup>14,22,32</sup>

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.<sup>15</sup>

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.<sup>15</sup>

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.<sup>15</sup>

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.<sup>15</sup>

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. <sup>14</sup>	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. <sup>14</sup>	E
O uso de medicamentos no tratamento da obesidade pode ser eficaz em pacientes com DM2 e IMC $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> e deve ser associado a dietoterapia, prática de exercícios físicos e terapia comportamental. <sup>14,15</sup>	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. <sup>14</sup>	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 modelos 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 $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> , quando a hiperglicemia for inadequadamente controlada, mesmo com terapia medicamentosa otimizada e mudança do estilo de vida. <sup>14</sup>	A
A cirurgia metabólica deve ser realizada em um centro especializado, com equipe multidisciplinar experiente no manejo de pacientes com diabetes e em cirurgias gastrintestinais. <sup>14,33</sup>	C
Suporte multiprofissional em longo prazo e esquema de monitorização do estado nutricional devem ser oferecidos ao paciente nos períodos pré e pós-cirúrgico. <sup>14,33</sup>	C
Indivíduos candidatos a cirurgia metabólica devem ser avaliados por profissional da saúde mental. <sup>14,33</sup>	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. <sup>14,33</sup>	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. <sup>14,15</sup>	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. <sup>12,14,15,19</sup>	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. <sup>10</sup>	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). <sup>14</sup>	A
Dietas de muito baixo valor energético ( $\leq 800$ 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). <sup>14,15</sup>	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, Coopeland 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.

# Exercício físico e diabetes *mellitus*

## Introdução

A atividade física é definida como qualquer movimento produzido pelo músculo esquelético que requer gasto energético. O exercício físico é uma forma específica de atividade física, que é estruturada e planejada, com os objetivos de melhorar o condicionamento físico e a saúde.<sup>1</sup>

Dados específicos sobre a prática de exercícios físicos por pessoas com diabetes no Brasil são limitados. Entretanto, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, quase a metade da população brasileira não se exercita, o que coloca o Brasil na 5ª posição mundial de países com o maior número de sedentários.<sup>2</sup> Essa estimativa está de acordo com os dados de 2015 do Ministério do Esporte, que apontavam que 45,9% da população brasileira com idade entre 14 e 75 anos estava sedentária.<sup>3</sup> A prevalência de sedentarismo aumentava progressivamente com o avançar da idade, variando de 32,7% na população de 15 a 19 anos a 64,4% nos indivíduos de 65 a 74 anos.<sup>3</sup> Infelizmente, os dados mais recentes da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios indicam que cerca de 62% da população brasileira não pratica atividade física, sendo a “falta de tempo” o motivo mais citado.<sup>4</sup> É nas regiões Norte e Nordeste que estão o maior número de sedentários, enquanto o Centro-Oeste é a região brasileira onde mais se fazem exercícios.<sup>4</sup>

Ainda de acordo com os dados de 2015, dentre os indivíduos que praticavam alguma atividade física (28,5%), quase a metade (45,7%) realizava caminhadas.<sup>3</sup> A melhoria da qualidade de vida, bem-estar e desempenho físico foram os principais fatores motivacionais para a prática de atividade física no país (65,6%); menos de 4,5% afirmavam ter como principal motivação a indicação médica. Dentre os praticantes de esportes (25,6%), 48% afirmam que o início da prática esportiva se deu na escola ou na universidade, com a orientação de professor.<sup>3</sup> O futebol foi o esporte mais praticado pelos homens (66,2%), enquanto o voleibol foi o esporte mais prevalente entre as mulheres (20,5%). A principal motivação para a prática esportiva foi a melhoria da qualidade de vida e bem-estar (41,4%); menos de 8,2% apontam a indicação médica como principal motivação, embora esse seja o fator predominante para 40,3% dos indivíduos com idade de 65 a 74 anos.<sup>3</sup>

Esses dados sugerem a necessidade de políticas públicas de incentivo à atividade física e prática esportiva em todas as idades, com atenção à prevenção e controle de doenças cardiometabólicas e à redução das disparidades inter-regionais. Não coincidentemente, as regiões brasileiras com a maior pre-

valência de sedentarismo são também as que recebem o menor investimento *per capita* para cuidados com o diabetes.<sup>4,5</sup>

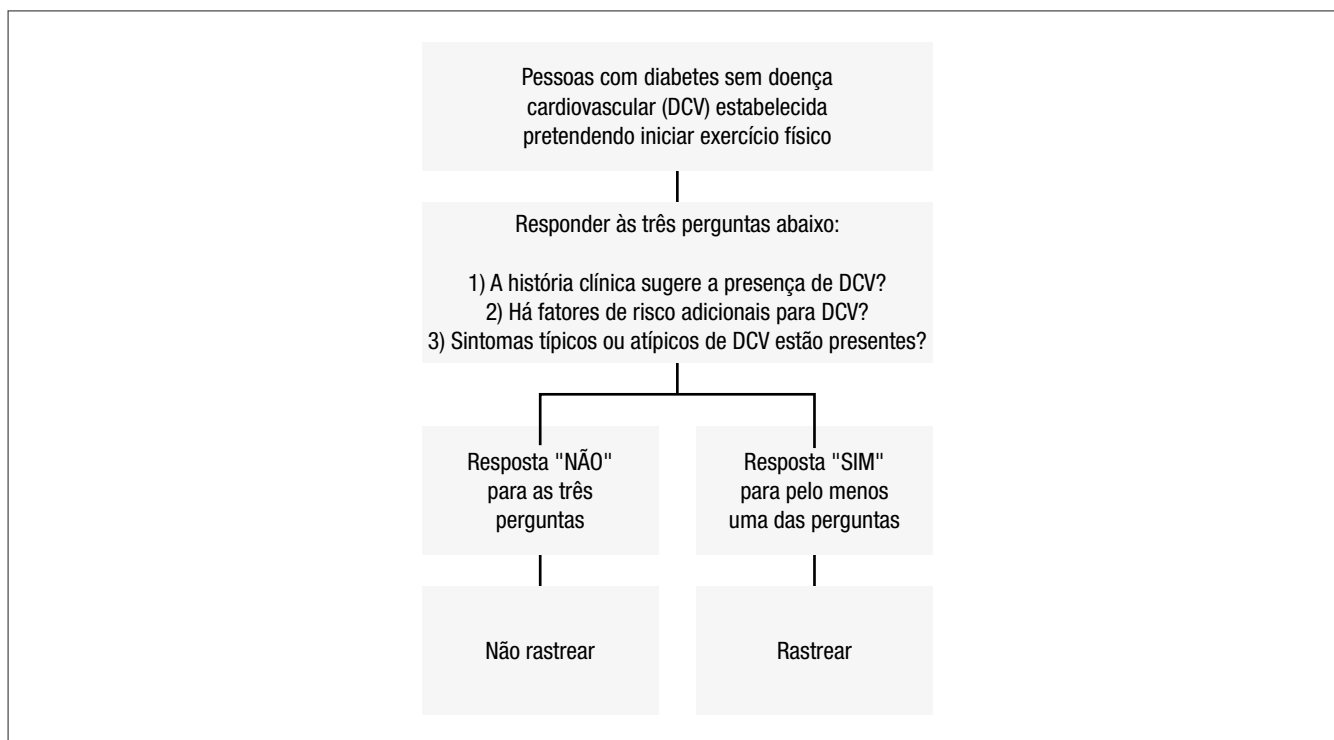
A prática de exercício físico é determinante na prevenção do diabetes tipo 2 e no tratamento de todas as formas de diabetes *mellitus* (DM). Benefícios adicionais incluem a redução do risco cardiovascular, promoção do bem-estar e controle do peso corporal e da adiposidade.<sup>6,7</sup> Ainda assim, constata-se que o exercício físico não vem sendo rotineiramente prescrito, tampouco orientado de maneira adequada, para o indivíduo com DM. Além disso, fatores como a resistência à prática do exercício, o receio das hipoglicemias e a incapacidade de gerenciar a terapia nutricional e farmacológica são algumas das restrições que afastam os indivíduos com diabetes da prática esportiva.<sup>8</sup> Algumas estratégias podem aumentar a adesão e manutenção do exercício físico, como estabelecer metas específicas e usar ferramentas de automonitorização (pedômetros, acelerômetros, aplicativos etc).<sup>1</sup>

Ultrapassadas as barreiras, o exercício físico adequadamente prescrito e executado proporciona grandes benefícios aos indivíduos com DM, constituindo uma ferramenta imprescindível para o manejo metabólico. A individualização do plano de exercício é fundamental para o sucesso terapêutico, embora haja diretrizes gerais que devam ser consideradas nesse contexto.

## Avaliação pré-exercício

Na Figura 1, encontra-se esquematizada a estratégia para triagem dos indivíduos com diabetes que necessitarão ser submetidos a testes de rastreamento de doenças cardiovasculares antes de iniciarem a prática de exercícios físicos. A anamnese e o exame físico adequados são os fatores determinantes para a triagem. A solicitação indiscriminada de testes não é recomendada (nível de evidência A), tampouco a dificuldade de acesso aos exames deve constituir uma barreira para prática do exercício físico. Uma história clínica cuidadosa com ênfase na avaliação dos fatores de risco cardiovascular deve ser realizada, com atenção à possibilidade de apresentações atípicas das doenças ateroscleróticas. Um bom julgamento clínico determinará o grau de risco de complicações agudas e identificará as atividades físicas mais apropriadas e as que devem ser evitadas ou limitadas.<sup>1,7</sup>

Cabe ressaltar que alguns indivíduos que planejam treinar em alta intensidade ou que atendam a critérios de risco mais elevado podem se beneficiar do encaminhamento para um possível teste de estresse físico pré-exercício.<sup>6,7</sup>



**Figura 1.** Estratégia para triagem dos indivíduos com diabetes que necessitarão ser submetidos a testes de rastreamento de doenças cardiovasculares antes do início de exercícios físicos.

Adaptada de *Diabetes Canada*, 2018;<sup>1</sup> *American Diabetes Association*, 2019.<sup>7</sup>

## Recomendações gerais para a prática de exercícios físicos por pessoas com diabetes *mellitus*

A estratégia ideal para a prática de exercícios físicos por pessoas com diabetes deve envolver a combinação de exercício aeróbio (exemplos: caminhada rápida, corrida, bicicleta, natação) com exercício resistido (exemplos: pesos livres, aparelhos de musculação, bandas elásticas ou uso do próprio peso corporal) e aumento progressivo de tempo, frequência, carga e intensidade. Para pacientes com DM tipo 1 (nível de evidência C) ou tipo 2 (nível de evidência B), sugere-se pelo menos 1 *set* de 10-15 repetições de 5 ou mais exercícios resistidos, envolvendo os grandes grupos musculares, de 2 a 3 sessões por semana, em dias não consecutivos.<sup>7,9</sup> Diferentemente do exercício aeróbio, o exercício resistido pode aumentar a glicemia durante a sua execução, determinando um menor risco de hipoglicemia tanto agudamente quanto pós-exercício em comparação ao exercício aeróbio. Por isso, antecipar o exercício resistido em relação ao treino aeróbio pode ser uma estratégia para minimizar o risco de hipoglicemia em pacientes insulinizados.<sup>10</sup> Convém lembrar que a individualização do plano de exercício é fundamental para o sucesso terapêutico.

Recomenda-se que indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) (nível de evidência C) ou tipo 2 (DM2) (nível de evidência B) realizem no mínimo 150 minutos semanais de exercício aeróbio de moderada ou vigorosa intensidade, sem permanecer mais do que dois dias consecutivos sem atividade.<sup>6,7</sup> Essa recomendação é importante porque, após o exercí-

cio prolongado, a captação da glicose permanece aumentada por até 2 horas, por mecanismos independentes da insulina, e por até 48 horas, através de mecanismos dependentes da insulina.<sup>11</sup> Uma opção alternativa para os indivíduos jovens bem condicionados é a realização semanal de pelo menos 75 minutos de treinamento intervalado de alta intensidade (HIT - *high-intensity interval training*), tomando o cuidado de não permanecer mais do que dois dias consecutivos sem atividade (*American Diabetes*, 2019). O HIT melhora o pico de  $VO_2$  e a rigidez arterial de forma semelhante ao treinamento contínuo de intensidade moderada,<sup>12</sup> com a vantagem de possibilitar maior estabilidade glicêmica e menor risco de hipoglicemia em comparação ao treinamento contínuo. Em estado alimentado, o HIT é uma forma de exercício seguro, eficaz e flexível em termos de tempo para indivíduos com DM1.<sup>12-14</sup> O indivíduo com diabetes também pode se beneficiar com o trabalho de um fisiologista experiente ou de um profissional de *fitness* certificado.<sup>6,7</sup>

Cabe ressaltar que a avaliação da intensidade do exercício aeróbio pode ser determinada de diferentes maneiras, utilizando-se parâmetros objetivos como a frequência cardíaca máxima e a capacidade máxima de transporte e metabolização de oxigênio durante um exercício físico ( $VO_{2\text{máx}}$ , determinada através de um teste de esforço comum ou, idealmente, da ergoespirometria)<sup>15</sup> ou de parâmetros mais subjetivos, como a escala de percepção subjetiva de esforço de Borg<sup>15</sup> e o teste da fala.<sup>16</sup> Este é bastante prático, pois mensura o esforço avaliando se a pessoa consegue falar ou cantar durante o exercício.<sup>16</sup> A equivalência presumida entre esses parâmetros pode ser encontrada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Classificação da intensidade do exercício aeróbio baseada em parâmetros objetivos e subjetivos.

Intensidade	Parâmetros objetivos		Parâmetros subjetivos	
	%FCmáx	%VO <sub>2</sub> máx	Escala de Borg	Teste da fala
Baixa	< 50%	< 40%	< 12	Consegue cantar e falar
Moderada	50-70%	40-60%	12-13	Consegue apenas falar
Vigorosa	> 70%	> 60%	> 13	Não consegue falar nem cantar

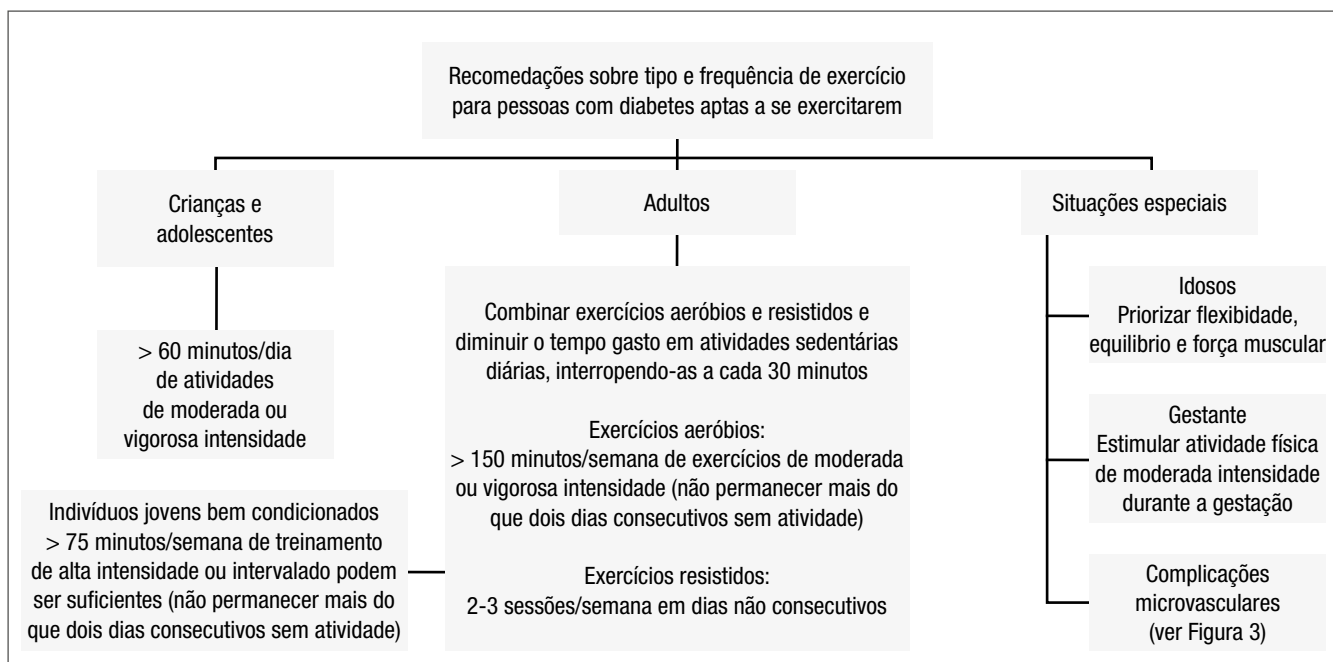
%FCmáx = percentual da frequência cardíaca máxima; %VO<sub>2</sub>máx = percentual da capacidade máxima de transporte e metabolização de oxigênio durante um exercício físico. Adaptada de *American College of Sports Medicine*, 1998;<sup>15</sup> Reed JL, 2014.<sup>16</sup>

A idade e o nível de atividade física anterior devem ser considerados para a prescrição do exercício, possibilitando a personalização do regime de exercícios para as necessidades do indivíduo. As pessoas com DM devem reduzir o tempo gasto em atividades sedentárias diárias (nível de evidência B), interrompendo-as a cada 30 minutos (nível de evidência C). Crianças e adolescentes devem ser estimulados a praticar pelo menos 60 minutos de atividades de intensidade moderada a vigorosa, combinadas com atividade resistida muscular e óssea vigorosa pelo menos 3 dias na semana (nível de evidência C).<sup>1,6,7</sup> A escola e as universidades apresentam um papel primordial nesse contexto, visto que 48% da população brasileira praticante de esporte afirma que o início da prática esportiva ocorreu nesses ambientes, com a orientação de professor.<sup>3</sup> Indivíduos idosos devem priorizar treinos de equilíbrio, flexibilidade e fortalecimento muscular (nível de evidência C).<sup>1,6,7</sup>

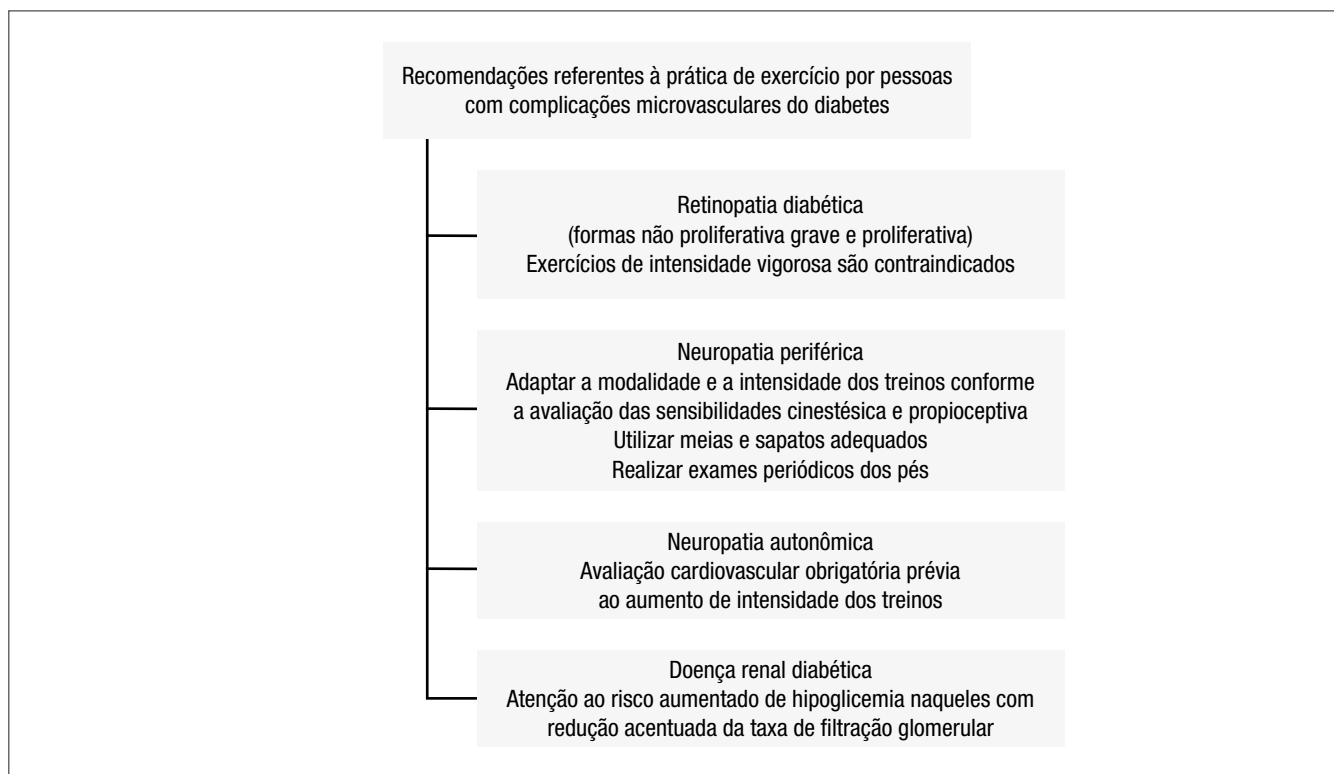
Atenção particular deve ser dada aos pacientes com condições que possam contraindicar certos tipos de exercício ou predispor à lesão. Nesse contexto, destacam-se os pacientes de alto risco cardiovascular e aqueles com formas mais avançadas de complicações microvasculares, tais como retinopatia não proliferativa grave ou proliferativa não tratadas,

neuropatia autonômica e/ou periférica, presença de úlceras ou artropatia neuropática de Charcot. Pacientes de alto risco cardiovascular devem ser incentivados a começar com curtos períodos de exercício de baixa intensidade e aumentar lentamente a intensidade e a duração. Aqueles com complicações podem exigir uma avaliação mais completa antes de iniciar um programa de exercício físico.<sup>7</sup> A retinopatia não proliferativa grave ou proliferativa deve ser tratada e estabilizada antes do início do exercício vigoroso. Pessoas com neuropatia periférica grave devem ser instruídas a inspecionar seus pés diariamente, especialmente nos dias em que são fisicamente ativos, e a usar calçados adequados. Esses indivíduos podem participar com segurança de exercícios moderados, desde que não tenham úlceras ativas nos pés. Pessoas com neuropatia periférica e história prévia de ulceração, que participam de atividade diária de sustentação de peso, não apresentam aumento de risco de reulceração em comparação àquelas que são menos ativas.<sup>17</sup>

O resumo das recomendações sobre tipo e frequência de exercício para pessoas com diabetes, incluindo cuidados específicos para os indivíduos com complicações microvasculares, podem ser encontradas nas Figuras 2 e 3, respectivamente.

**Figura 2.** Recomendações sobre tipo e frequência de exercício para pessoas com diabetes.

Adaptada de *Diabetes Canada*, 2018;<sup>1</sup> Colberg SR, 2016;<sup>6</sup> *American Diabetes Association*, 2019.<sup>7</sup>



**Figura 3.** Recomendações referentes à prática de exercício por pessoas com complicações microvasculares do diabetes.

Adaptada de *Diabetes Canada*, 2018;<sup>1</sup> Colberg SR, 2016;<sup>6</sup> *American Diabetes Association*, 2019.<sup>7</sup>

Dada a evidência de que indivíduos sedentários que recebem uma prescrição formal de exercício são mais propensos a se exercitarem do que aqueles que recebem apenas aconselhamento verbal,<sup>18</sup> sugere-se um modelo de prescrição de exercício para pessoas com diabetes conforme o Quadro 1.

**Quadro 1.** Modelo de prescrição de exercício para pessoas com diabetes.

**Modelo de prescrição de exercícios físicos para pessoas com diabetes**

1. Aumente o nível de atividade física no seu dia a dia (use escadas, passeie com o cachorro, cuide do jardim...) e reduza o tempo sedentário (limite o tempo de TV/computador a não mais que 2 horas por dia)
2. Inicie com um exercício aeróbico\*: ideal \_\_\_\_ minutos, \_\_\_\_ vezes por semana (alvo ideal 150 minutos por semana, mas você pode iniciar com \_\_\_\_ a \_\_\_\_ minutos por dia e aumentar progressivamente 5 minutos a cada semana)
3. Inicie um exercício de resistência\*\* 2 vezes por semana
4. Continue com o exercício aeróbico\* 5 dias por semana por no mínimo 30 minutos por sessão
5. Continue com o exercício de resistência\*\* 3 ou mais vezes por semana

\* Exercício aeróbico é um exercício contínuo ou intermitente que acelera sua frequência cardíaca e sua respiração, como a caminhada, o ciclismo, a natação e a corrida.

\*\* Exercício de resistência envolve exercícios de repetição rápida com pesos livres (ou garrafas pets com água ou areia), aparelhos de musculação, elásticos ou seu próprio corpo. Devem ser trabalhados os grandes grupos musculares (dos braços, peitorais, ombros, costas, abdômen e pernas), ideal 8 a 10 exercícios diferentes, em \_\_\_\_ séries com \_\_\_\_ repetições cada.

Adaptado da Associação Canadense de Diabetes. Assista em:

[https://www.youtube.com/watch?time\\_continue=196&v=KCX2yEeZT5c](https://www.youtube.com/watch?time_continue=196&v=KCX2yEeZT5c)

<http://www.diabetes.ca/diabetes-and-you/healthy-living-resources/exercise/resistance-exercises-plan>

Fonte: Ambulatório de Endocrinologia do Exercício da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), 2019.

Ressalta-se que os praticantes de exercício com diabetes também precisam ser conscientizados sobre os riscos associados ao uso indiscriminado de esteroides anabolizantes e similares (EAS), especialmente por jovens que desejam melhorar a aparência e o condicionamento físico. O uso de EAS com finalidade estética ou ergogênica representa um problema social e de saúde pública global<sup>19</sup> e necessita de uma abordagem ampla, envolvendo a ciência, o esporte, a comunidade e o Estado. Dentre essas estratégias, a SBD apoia o projeto #BombaTôFora, um programa educacional de prevenção ao uso de EAS que se propõe também a desenvolver centros de assistência interdisciplinar a usuários de EAS no Brasil. Maiores informações podem ser encontradas no site < <https://www.bombatofora.com.br/> >.



## Manejo das alterações glicêmicas em praticantes de exercícios usuários de insulina

Os indivíduos usuários de insulina necessitam de cuidados especiais sobretudo em função do risco de hipoglicemia durante e após o exercício. A resposta glicêmica ao exercício é variável, e isso deve ser levado em consideração no momento de se optar pelo tipo, intensidade e duração do exercício, bem como para se ajustar a dose de insulina e/ou o consumo de carboidratos.<sup>1,6,7</sup>

O risco de hipoglicemia pode estar aumentado mesmo após várias horas da prática do exercício, em virtude do aumento da sensibilidade à insulina. Por outro lado, atividades de intensidade vigorosa podem aumentar os níveis glicêmicos ao invés de reduzi-los, especialmente se a glicemia pré-exercício estiver elevada. Em comparação ao exercício aeróbio, o treino de força (anaeróbio) está associado a menor chance de hipoglicemia.<sup>1,6,7,10</sup>

São necessárias verificações frequentes da glicemia capilar ao se implementar ajustes de insulina e carboidratos. O uso da monitorização contínua da glicose intersticial (CGM - *continuous glucose monitoring*) vem ampliando o conhecimento dos efeitos do exercício físico em indivíduos com DM1, permitindo observar o comportamento da glicose intersticial durante e após o exercício, incluindo o período noturno, em diferentes modalidades esportivas. A CGM pode diminuir o risco e o medo da hipoglicemia induzida por exercício no diabetes tipo 1, fornecendo tendências de variação na glicose que auxiliam os usuários a realizar intervenções oportunas para prevenção e controle das hipoglicemias e hiperglicemias.<sup>20,21</sup> Descolamento dos sensores à pele, quebra do filamento desses dispositivos, incapacidade de calibração (podendo comprometer a acurácia) e o *lag-time* (tempo de atraso no equilíbrio entre os valores de glicemia e glicose intersticial, que ocorre especialmente durante o exercício) são algumas das limitações da CGM,<sup>21</sup> de forma que a sua utilização ainda não possibilita o abandono da monitorização da glicemia capilar.

Outra tecnologia bastante útil no manejo das glicemias em praticantes de exercício são os sistemas de sistemas de infusão contínua de insulina, popularmente conhecidos como “bombas”. Esses sistemas oferecem maior flexibilidade nos ajustes basais e controle da hipoglicemia/hiperglicemia durante e após o exercício, permitindo um ajuste terapêutico mais preciso do que o esquema de múltiplas aplicações diárias de insulina.<sup>22</sup>

Para usuários de bomba, sugere-se que o *bolus* prandial da refeição que antecede o exercício seja reduzido em 20-50% quando a atividade for realizada no início do estado pós-prandial (até 90 minutos após a administração do *bolus* prandial). Para exercícios que não são precedidos por uma refeição, os pacientes podem ser orientados a desconectar a bomba ou estabelecer uma taxa basal temporária (redução de 30-80%) pelo menos 90 minutos antes de iniciar o exercício. Eventualmente, a dose de insulina precisa ser aumentada em relação à habitual após a prática de exercícios intensos. Para um controle ótimo da glicose durante a noite, os pacientes podem ser aconselhados a diminuir a sua taxa basal em 10-20% no período das 21 horas às 3 horas da manhã. Durante atividades incomuns ou que durem todo o dia (por exemplo, colônias de férias ou clínicas de esportes), os pacientes podem considerar uma redução de 30-50% na insulina basal ao longo do dia e na noite após a atividade.<sup>23</sup>

Cabe ressaltar, entretanto, que as bombas utilizam apenas análogos rápidos de insulina e que o exercício aeróbio pode acelerar a absorção dos análogos rápidos a partir do depósito subcutâneo, algo que não ocorre com os análogos basais. A possibilidade de irritação da pele no sítio de implantação da cânula e a torção do cateter da bomba constituem preocupações adicionais. Em certos esportes de contato, o uso de bombas e de outros dispositivos como a CGM devem ser evitados durante a competição.<sup>6</sup>

As Tabelas 2 e 3 sumarizam as ações de manejo do controle glicêmico de acordo a glicemia pré-exercício e as sugestões de ajuste inicial dos *bolus* prandiais para refeições que antecedem os exercícios em até 90 minutos.

**Tabela 2.** Sugestões de conduta conforme a glicemia pré-exercício.

Glicemia pré-exercício	Conduta
< 90 mg/dL	Ingerir 15-30 g de carboidratos de ação rápida antes do início do exercício, dependendo da atividade individual e pretendida; algumas atividades de curta duração (30 minutos) ou de intensidade muito alta (treinamento com pesos, treinamento em intervalos etc.) podem não exigir qualquer ingestão adicional de carboidratos. Para atividades prolongadas com intensidade moderada, consumir carboidratos adicionais, conforme necessário (0,5-1,0 g/kg de massa corporal por hora de exercício), com base nos resultados dos testes de glicose no sangue.
90-150 mg/dL	Consumir carboidratos a partir do início do exercício (0,5-1,0 g/kg de massa corporal por hora de exercício), dependendo do tipo de exercício e da quantidade de insulina.
150-250 mg/dL	Iniciar o exercício e atrasar o consumo de carboidratos até que os níveis de glicose no sangue sejam < 150 mg/dL
250-350 mg/dL	Testar cetonas e não realizar nenhum exercício se estiverem presentes em quantidades moderadas a grandes. Iniciar exercício de intensidade leve a moderada. O exercício intenso deve ser adiado até que os níveis de glicose sejam < 250 mg/dL, pois o exercício intenso pode exacerbar a hiperglicemia.
≥ 350 mg/dL	Testar cetonas e não realizar nenhum exercício se estiverem presentes em quantidades moderadas a grandes. Se as cetonas são negativas (ou traços), considerar a correção conservadora da insulina (por exemplo, correção de 50%) antes do exercício, dependendo do <i>status</i> de insulina ativa. Iniciar exercício leve a moderado e evitar exercícios intensos até diminuir os níveis de glicose.

Adaptada de Colberg SR, 2016.<sup>6</sup>

**Tabela 3.** Sugestão de redução de *bolus* de insulina para refeições que antecedem os exercícios em até 90 minutos.

Intensidade do exercício	Duração 30 minutos	Duração 60 minutos
Aeróbio leve (~25% VO <sub>2</sub> máx)	-25%	-50%
Aeróbio moderado (~50% VO <sub>2</sub> máx)	-50%	-75%
Aeróbio pesado (70-75% VO <sub>2</sub> máx)	-75%	NA
Aeróbio intenso/anaeróbio (> 80% VO <sub>2</sub> máx)	Não reduzir	NA

NA = não avaliado porque a atividade é muito intensa para ser sustentada por 60 minutos.

Adaptada de Colberg SR, 2016;<sup>6</sup> Yardley JE, 2017.<sup>14</sup>

## Referências bibliográficas

- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boulé NG, Dasgupta K, Kenny GP, Riddell MC. Physical Activity and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S54-S63. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.008.
- Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health*. 2018 Oct;6(10):e1077-e1086. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30357-7.
- Brasil. A prática de esporte no Brasil. Ministério do Esporte. Brasília, 2015. Disponível em <<http://www.esporte.gov.br/diesporte/2.html>>.
- Brasil. Pesquisa mostra que 62% da população brasileira é sedentária. Ministério da Cidadania, Secretaria Especial do Esporte. Brasília, 2018. Disponível em <<http://www.esporte.gov.br/index.php/destaque-radio-esporte/57493-pesquisa-mostra-que-62-da-populacao-brasileira-e-sedentario>>.
- Coutinho WF, Silva Júnior WS. Diabetes Care in Brazil. *Ann Glob Health*. 2015 Nov-Dec;81(6):735-41. doi: 10.1016/j.aogh.2015.12.010.
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2065-2079. doi: 10.2337/dc16-1728.
- American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S46-S60. doi: 10.2337/dc19-S005.
- Baldi JC, Hofman PL. Does careful glycemic control improve aerobic capacity in subjects with type 1 diabetes? *Exerc Sport Sci Rev*. 2010 Oct;38(4):161-7. doi: 10.1097/JES.0b013e3181f4501e.
- Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):e147-67. doi: 10.2337/dc10-9990.
- Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Malcolm J, Boulay P, Khandwala F, Sigal RJ. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Apr;35(4):669-75. doi: 10.2337/dc11-1844.
- Mul JD, Stanford KI, Hirshman MF, Goodyear LJ. Exercise and regulation of carbohydrate metabolism. *Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:17-37. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.020.
- Scott SN, Cocks M, Andrews RC, Narendran P, Purewal TS, Cuthbertson DJ, Wagenmakers AJM, Shepherd SO. High-intensity interval training improves aerobic capacity without a detrimental decline in blood glucose in people with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Feb 1;104(2):604-612. doi: 10.1210/jc.2018-01309.
- Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, Melmer A, Steinacker JM, Holl RW; DPV Initiative. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1536-43. doi: 10.2337/dc15-0030.
- Yardley JE, Colberg SR. Update on management of type 1 diabetes and type 2 diabetes in athletes. *Curr Sports Med Rep*. 2017 Jan/Feb;16(1):38-44. doi: 10.1249/JSR.0000000000000327.
- American College of Sports Medicine. A quantidade e o tipo recomendados de exercícios para o desenvolvimento e a manutenção da aptidão cardiorrespiratória e muscular em adultos saudáveis. *Rev Bras Med Esporte*. 1998 Jun;4(3):96-106. doi: 10.1590/S1517-86921998000300005.
- Reed JL, Pipe AL. The talk test: a useful tool for prescribing and monitoring exercise intensity. *Curr Opin Cardiol*. 2014 Sep;29(5):475-80. doi: 10.1097/HCO.0000000000000097.
- Lemaster JW, Reiber GE, Smith DG, Heagerty PJ, Wallace C. Daily weight-bearing activity does not increase the risk of diabetic foot ulcers. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Jul;35(7):1093-9.
- Swinburn BA, Walter LG, Arroll B, Tilyard MW, Russell DG. The green prescription study: a randomized controlled trial of written exercise advice provided by general practitioners. *Am J Public Health*. 1998 Feb;88(2):288-91.
- Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*. 2014 May;24(5):383-98. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.01.009.
- Houlder SK, Yardley JE. Continuous glucose monitoring and exercise in type 1 diabetes: past, present and future. *Biosensors (Basel)*. 2018 Aug 3;8(3). pii: E73. doi: 10.3390/bios8030073.
- Tagougui S, Taleb N, Rabasa-Lhoret R. The benefits and limits of technological advances in glucose management around physical activity in patients type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jan 18;9:818. doi: 10.3389/fendo.2018.00818.
- Moniotte S, Owen M, Barrea T, Robert A, Lysy PA. Outcomes of algorithm-based modifications of insulinotherapy

- during exercise in MDI vs insulin pump-treated children with type 1 diabetes: Results from the TREAD-DIAB study. *Pediatr Diabetes*. 2017 Dec;18(8):925-933. doi: 10.1111/pedi.12509.
23. Parkin CG, Homberg A, Hinzmann R. 10th Annual Symposium on Self-Monitoring of Blood Glucose, April 27-29, 2017, Warsaw, Poland. *Diabetes Technol Ther*. 2018 Jan;20(1):68-89. doi: 10.1089/dia.2017.0356.

# 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.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>

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  $\beta$ .<sup>3</sup>

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.<sup>2</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>1-4</sup>

Pesquisas realizadas em diferentes países acerca da prevalência de tabagismo em pacientes com diabetes 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 com diabetes e sem diabetes.<sup>5,6</sup>

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.<sup>7</sup> Infelizmente, a prevalência combinada das duas condições não é relatada nas publicações disponíveis. Assim, apesar de a real prevalência de tabagismo entre pessoas brasileiras com diabetes ser desconhecida no momento, é possível supor que esteja em torno de 10%.

Acumulam-se evidências de que o consumo de cigarros por pessoas com diabetes 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.<sup>8</sup>

Revisão sistemática com metanálise, envolvendo 89 estudos prospectivos, encontrou riscos relativos de mortalidade geral e mortalidade por doenças cardiovasculares, para pessoas com diabetes e fumantes em relação a não fumantes, respectivamente de 1,55 e 1,49. Os mesmos riscos foram atenuados para 1,19 e 1,15, quando analisados aqueles com diabetes que haviam parado de fumar, em relação aos que nunca fumaram.<sup>9</sup>

Grande estudo prospectivo internacional indicou que, em comparação a pessoas com diabetes 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.<sup>10</sup> Estudos menores também sugerem que o tabagismo naqueles com diabetes cursa com riscos aumentados para desenvolvimento de neuropatia periférica, pé diabético e, mesmo, insuficiência renal.<sup>11-15</sup>

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.<sup>16,17</sup> Além disso, em pacientes com diabetes, a interrupção do tabagismo poderia cursar com piora do controle glicêmico, pelo menos transitoriamente.<sup>18</sup>

Em estudo retrospectivo inglês, envolvendo dados de mais de 10.600 pacientes com diabetes, 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.<sup>18</sup>

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.<sup>19</sup> Finalmente, há sugestões de que, em pacientes com diabetes, 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).<sup>20</sup>

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.<sup>21</sup> 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.<sup>17,18</sup> 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 sobrevida e redução dos riscos de diversos tipos de câncer, doenças cardiovasculares e doença pulmonar obstrutiva crônica.<sup>22</sup> 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.<sup>22,23</sup>

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 pessoas com diabetes, eventuais transtornos metabólicos relacionados ao ganho de peso serão sempre suplantados pela abolição dos incontáveis efeitos deletérios associados ao consumo de cigarros.<sup>24</sup>

## 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.<sup>25,26</sup> 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 pessoas com diabetes que fumam. Apesar dis-

so, especificidades aplicáveis a esse grupo de pacientes serão discutidas na seção *Particularidades do paciente com diabetes*.

## 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 derivados 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.<sup>25,26</sup>

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.<sup>25,26</sup>

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.<sup>25,26</sup>

**Quadro 1.** Fases motivacionais dos fumantes.<sup>26</sup>

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.<sup>25,26</sup>

**Quadro 2.** Teste de Fagerström para dependência de nicotina.<sup>26</sup>

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.<sup>27</sup>

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.<sup>25-27</sup>

## 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.<sup>26</sup>

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.<sup>25,26</sup>

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, podem-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.<sup>25,26</sup>

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.<sup>26,27</sup>

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.<sup>25,26</sup> 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).<sup>28</sup>

**Tabela 1.** Drogas de primeira linha para interrupção do tabagismo.<sup>25,26,28</sup>

Droga	Apresentação e posologia	Efeitos adversos
Adesivo de nicotina	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adesivos de 21, 14 e 7 mg;</li> <li>– 21 mg por 4 semanas, 14 mg por 4 semanas e 7 mg por 2 semanas;</li> <li>– Colar o adesivo pela manhã em área sem pelos no dorso;</li> <li>– Trocar a cada 24 horas ou antes de dormir;</li> <li>– Fazer rodízio nas áreas de aplicação;</li> <li>– Em casos especiais, de fumantes de vários maços de cigarro ao dia, podem-se usar até 42 mg ao dia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Reações cutâneas;</li> <li>– Insônia;</li> <li>– Hipersalivação, náuseas e vômitos (raros).</li> </ul>
Goma e pastilha de nicotina	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gomas e pastilhas de 2 ou 4 mg;</li> <li>– Mascar uma goma em intervalos de 1 a 2 horas ou se houver fissura;</li> <li>– Mascar até aparecer sabor característico ou formigamento na boca; em seguida, repousar entre a gengiva e a bochecha (repetir as manobras durante 30 minutos);</li> <li>– Dose recomendada: 8 a 12 gomas/dia, não ultrapassando 24 unidades/dia;</li> <li>– Não ingerir bebidas ou alimentos 15 minutos antes do uso ou durante;</li> <li>– Pastilhas: chupar uma a cada 1 ou 2 horas ou, ainda, se houver abstinência (não ultrapassar 15 unidades ao dia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aftas, salivação, soluços, dispepsia, irritação faríngea e dor na articulação temporomandibular;</li> <li>– Dentes amolecidos;</li> <li>– Cefaleia e náuseas.</li> </ul>
Bupropiona	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Comprimidos de 150 mg (liberação lenta);</li> <li>– Iniciar o tratamento 7 dias antes da data de parada;</li> <li>– Usar 150 mg/dia durante 3 dias;</li> <li>– A partir do quarto dia, até o final do tratamento: 150 mg pela manhã e 150 mg às 16 horas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insônia, cefaleia e tonturas;</li> <li>– Boca seca e obstipação intestinal;</li> <li>– Anorexia e convulsões;</li> <li>– Contraindicada a pacientes com história de epilepsia e distúrbios alimentares.</li> </ul>
Vareniclina	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Comprimidos de 0,5 e 1 mg;</li> <li>– Iniciar o tratamento 7 dias antes da data de parada;</li> <li>– Do primeiro ao terceiro dia: 0,5 mg, uma vez ao dia;</li> <li>– Do quarto ao sétimo dia: 0,5 mg, de 12/12 horas;</li> <li>– Do oitavo dia até o final do tratamento: 1 mg, de 12/12 horas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aumento do apetite, sonolência, tontura e mudança do paladar;</li> <li>– Vômitos, constipação, diarreia, distensão abdominal e flatulência;</li> <li>– Boca seca e rinorreia;</li> <li>– Depressão e agitação;</li> <li>– Contraindicada em pacientes com insuficiência renal grave.</li> </ul>

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).<sup>25,26,28,29</sup>

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.<sup>25,26,28,29</sup>

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.<sup>25,26,28,29</sup>

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.<sup>25,26,28,29</sup>

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.<sup>30</sup>

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.<sup>31</sup> Além disso, têm sido detectados riscos associados ao uso de tais aparelhos, muitos deles devido à aspiração de contaminantes, corantes ou aromatizantes artificiais.<sup>32</sup> 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 com diabetes

Não existem estudos desenhados especificamente para avaliar medidas de cessação do tabagismo em pacientes com diabetes. Muitas das recomendações feitas derivam, portanto, de

raciocínios baseados em dados fisiopatológicos e observações da prática clínica. Há sugestões de que fumantes com diabetes possam apresentar dificuldades maiores para abandonar o fumo, devido a possíveis interações entre a insulina e os mediadores dopaminérgicos dos circuitos de recompensa.<sup>33,34</sup>

Admite-se que a terapia de reposição nicotínica seja uma forma de tratamento bastante segura em pacientes com diabetes. 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.<sup>33,35</sup> 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 com diabetes, 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 pessoas com diabetes, o uso de apenas um comprimido de 150 mg de bupropiona pela manhã.<sup>33</sup>

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 com diabetes, a partir de 15 ensaios clínicos.<sup>36</sup> Os resultados mostraram que a efetividade e a segurança da vareniclina foram semelhantes em pacientes com e sem diabetes, 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.<sup>33</sup>

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 em longo prazo,<sup>21,37</sup> 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 com diabetes em processo de interrupção do tabagismo.

Um resumo das conclusões e recomendações relacionadas com a interrupção do tabagismo em pessoas com diabetes 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
Pessoas com diabetes fumantes têm maior mortalidade geral e por doenças cardiovasculares do que aqueles 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 com diabetes em processo de abandono do tabagismo devem ser monitorados de maneira mais rigorosa.	D
Nos pacientes com diabetes 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 com diabetes do que em fumantes sem diabetes.	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](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 Sciences. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. [S.l.]: U.S. Department of Health and Human Sciences, 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, Auye-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 com diabetes *mellitus*

## 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.<sup>1</sup>

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 com diabetes (Tabela 1).

Os níveis glicêmicos são importantes para o manejo e o acompanhamento de pacientes com diabetes, mas não existem 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 aqueles com diabetes,

doentes coronarianos, com insuficiência cardíaca congestiva e doença pulmonar crônica), têm eficácia em torno de 57%.

Frete a situações epidêmicas é preciso que os médicos e profissionais de saúde fiquem atentos às recomendações de órgãos governamentais competentes (Secretarias de Saúde dos Estados e Municípios e Ministério da Saúde).

Se diante das orientações desses órgãos ainda restarem dúvidas, a consulta a um especialista se torna uma alternativa interessante. Visto que, nessas situações específicas de surtos e epidemias, muitas vezes, as condutas habituais são modificadas no sentido de conter a disseminação da doença.

A vacinação é sempre necessária e não deve declinar seus índices mesmo em situações de doenças das quais o território brasileiro é considerado livre. A diminuição nas taxas vacinais implica em vulnerabilidade da população para reintrodução de doenças não erradicadas no mundo, a exemplo do que aconteceu com o sarampo no ano de 2019.

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 para adultos por faixa etária.

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 àqueles com diabetes: uma dose anual		Uma dose anual
PPSV23)	Recomendada àqueles com diabetes: 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)		

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.

Fonte: *Centers for Disease Control and Prevention*; 2019.<sup>2</sup>

## 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<sup>3,4</sup> 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 com diabetes 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 com diabetes, 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, é recomendada em duas doses, com intervalo mínimo de 4 semanas.

ciadas: 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 14 anos, sendo o esquema composto por duas doses, com intervalo de 0 a 6 meses entre elas (orientação de 2019 do Ministério da Saúde).

História prévia de verruga genital, exame de Papanicolaou anormal ou teste de HPV positivo não contraíndicam a administração da vacina.

## 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 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. Em situações de surtos, deve-se consultar um profissional de saúde a fim de saber a necessidade de dose adicional.

## Vacina contra papilomavírus humano

No Brasil, existem apenas duas vacinas contra papilomavírus humanos (*human papillomavirus, HPV*) licen-

## 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 e na maior parte das vezes assintomático. 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.

Devido à não disponibilidade da vacina para hepatite A na rede SUS, uma alternativa para se verificar a imunidade do paciente e indicar ou não a vacinação é a realização da sorologia IgG para o vírus da hepatite A. Caso a sorologia seja positiva, não há necessidade de indicar a vacina, pois o paciente já está imune. Importante ressaltar essa conduta nos pacientes com hepatopatias crônicas associados ao DM.

## 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.

**Tabela 3.** Esquema de doses para rotina de vacinação.

Idade	Doses
A partir de 2 meses de idade	Três doses aos 3 e 5 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, 2019.<sup>5</sup>

## Vacina contra herpes-zóster

No Brasil, aconselha-se uma única dose da vacina contra herpes-zóster para adultos com mais de 60 anos, independentemente da história prévia dessa doença. Não se indica a vacina para o tratamento de neuralgia pós-herpética ou para episódio agudo de herpes-zóster. Nos Estados Unidos já está disponível a vacina de zóster recombinante para adultos com mais de 50 anos, devendo-se fazer duas doses mesmo após uso de vacina viva atenuada.

## Recomendações e conclusões

A indicação de uma vacina envolve análise dos riscos da doença, benefícios da vacinação e riscos a ela associados, 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 com diabetes, devendo ser administrada anualmente;

## 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 e 5 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, indivíduos com 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.<sup>5</sup>

- Vacina contra herpes-zóster: adultos com mais de 60 anos, independentemente de história prévia da doença;
- Vacina contra hepatite B: indicada universalmente.

## Referências bibliográficas

1. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editores. Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 30. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.
2. Centers for Diseases Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule: United States, 2019. [S.l.]: CDC; 2019.
3. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, editores. Pink book: epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13. ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015.
4. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, editores. Pink book: epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13. ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2017. Supplement.
5. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de vacinação 2019-2020. São Paulo; 2019.

# 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. Tanto profissionais de saúde como as pessoas com diabetes (e seus familiares) são instigados, desde o início do diagnóstico, a lidar com essas novas 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 à pessoa com diabetes estar no centro das decisões do seu próprio tratamento.

A educação em diabetes evoluiu muito nos últimos anos. As técnicas atuais de estímulo e treinamento para o autocuidado utilizam modelos que buscam mudanças de comportamento positivas.

Os principais objetivos da educação em diabetes são:

- Reduzir as barreiras entre indivíduos que têm diabetes, seus familiares, comunidades e os 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 devem capacitar e motivar o indivíduo a fazer escolhas adequadas diante de diversas situações, a fim de que ele solucione problemas comuns do dia a dia de forma saudável. Caso o indivíduo com diabetes não tenha condição de realizar o autocuidado, o educador em diabetes deve identificar 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.

## 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. No contexto da educação em diabetes, denomina-se educando aquele em processo de educação, ou seja, reconhece o indivíduo com diabetes como sujeito ativo do processo de aprendizagem. 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).<sup>1,2</sup>

Desse modo, o educador em diabetes deve despertar no indivíduo o interesse em entender sua doença e conscientizá-lo de que o conhecimento auxilia no autocuidado, é 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 para outro indivíduo. O educador tem de estar “com” o educando e não “sobre” o educando; precisa ajudá-lo a superar as dificuldades e adaptar os novos conceitos propostos (D).<sup>2</sup>

Sabe-se que o diagnóstico de uma doença crônica, como o diabetes *mellitus*, modifica profundamente a vida da maioria das pessoas. Essas modificações estão relacionadas com as atividades cotidianas, pois, desde o estabelecimento do diagnóstico, podem ocorrer 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, o cuidado integral da saúde se faz fundamental, cuidado este que envolve aspectos biológicos, culturais, sociais, econômicos, psicológicos, entre outros.

Uma das formas de compreender melhor os momentos de transformação do educando é o Modelo Transteórico de Mudança de Comportamento, proposto por Prochaska e colaboradores. Este modelo teórico define cinco estágios de mudança percorridos pelo indivíduo ao alterar o próprio comportamento (A).<sup>3</sup>

**1. 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 enxergar a necessidade de mudança, mas ele mesmo não se dispõe a mudar e, normalmente, não quer lidar com o problema.

**2. 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.

**3. 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.

**4. 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.

**5. 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 a 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).<sup>4</sup>

O educador em diabetes deve compreender que os estágios de mudança percorridos pelo indivíduo são dinâmicos, ou seja, o indivíduo pode evoluir ou regredir na escala, em relação a um determinado comportamento, de acordo com seu momento de vida. Por exemplo, uma pessoa com diabetes que se encontra em fase de ação para prática de atividade física pode regredir para o estágio de contemplação após um período no qual esteja impossibilitada de praticar exercícios devido uma internação hospitalar prolongada. O papel do educador, neste sentido, é reconhecer em qual fase o educando se encontra e desenvolver atividades educativas adequadas à motivação para continuação daquele comportamento.

## Ações educativas

Ações educativas realizadas em perspectiva dialogal, reflexiva e crítica podem ser instrumento efetivo para a formação de um conhecimento crítico. Este possibilitará ampliar a compreensão dos indivíduos e a sua autonomia diante das condições de vida e saúde, no caso, o diabetes.

A literatura reforça a importância de estratégias promotoras de mudanças comportamentais, incluindo informação, educação e comunicação interpessoal (profissional/indivíduo). Estas estratégias deverão ser adaptadas aos objetivos, ao contexto sociocultural e ao estilo de vida da pessoa com diabetes (B).<sup>5</sup>

A Associação Americana em Diabetes (*American Diabetes Association* – ADA) descreve a existência de quatro momentos críticos para avaliar a necessidade de educação e apoio para autogerenciamento do diabetes: no diagnóstico, anualmente, quando surgirem fatores complicadores e quando ocorrerem

transições nos cuidados.<sup>6</sup> Além disso, entidade sugere que os programas de educação possam ser estendidos às pessoas com pré-diabetes, de forma a possibilitar a adoção de comportamentos capazes prevenir ou retardar o desenvolvimento de diabetes tipo 2 (B).<sup>6</sup>

O delineamento e alcance de metas no tratamento do diabetes, por meio da educação, constituem um desafio. É necessário traduzir o conhecimento teórico em ações práticas.

Os sistemas de saúde no Brasil, na grande maioria, 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 as pessoas com diabetes, maiores dificuldades no tratamento e no alcance das metas terapêuticas. Além disso, a baixa 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 equipe multidisciplinar

A Associação Americana de Educadores em Diabetes (*American Association of Diabetes Educators*, AADE) criou diretrizes 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.

O processo terapêutico é mais bem estabelecido com a introdução de equipe composta por médicos, nutricionistas, enfermeiros, educadores físicos, psicólogos, assistentes sociais, farmacêuticos, dentistas, entre outros, com a participação da pessoa com diabetes em todas as decisões, atuando de maneira ativa no seu tratamento. Vale a pena ressaltar que a individualização no tratamento do diabetes é extremamente importante.

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 que ocorram complicações 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, prática regular de atividade física, uso de medicamentos, atitudes a serem tomadas em situações de risco, viagens, passeios e vida conjugal, entre outros aspectos.

A equipe pode promover entrevistas individuais ou atividades em pequenos grupos com assuntos específicos, como por exemplo o plano alimentar, exercícios físicos adequados, práticas de autocuidado para redução dos fatores de risco, técnicas 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 antes do início do programa (B).<sup>7</sup> Pode-se iniciar com um programa mais básico que abranja plano alimentar, exercícios de simples execução, convivência com o diabetes e motivação para o autocuidado. Após a incorporação de comportamentos básicos, o processo educativo pode ser intensificado e aprofundado com novas informações e a revisão e reforço de outras.

A AADE sugere a aplicação de sete medidas de avaliação comportamental para identificar a qualidade dos resultados obtidos com um programa de educação efetivo. Para facilitar essa avaliação, essas medidas são descritas abaixo.

- 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 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. A pessoa deve ser orientada sobre escolha e uso adequado de equipamentos diário glicêmico, frequência dos testes, valores-alvo, além de interpretação e dos resultados e atitudes a serem desenvolvidas;
- 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 e a importância de sua utilização conforme prescrição médica. A mesma abordagem vale para aplicação, transporte e manuseio da insulina, com desenvolvimento de comportamentos próprios conforme uso de novas tecnologias em especial. 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 como superar os múltiplos obstáculos;
- Resolver problemas: o indivíduo com diabetes deve desenvolver habilidades para o reconhecimento e resolução de problemas relacionados com híper 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 autocuidado é a busca regular de um leque de serviços de prevenção. Educadores em diabetes podem ajudar 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).<sup>8</sup>

A abordagem educativa deve ter como meta transformar o diabetes em parte integrante da vida da pessoa, 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 e familiares como da própria pessoa com diabetes, associada a inadequadas capacitação e integração dos profissionais de saúde, está diretamente relacionada à dificuldade de adesão aos programas educativos. Essas constatações apontam para a ineficácia das estratégias tradicionais, sendo necessário incorporar aos serviços de saúde novas abordagens para motivar aqueles que têm 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).<sup>9</sup>

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).<sup>7,9</sup>

Encontros educativos possibilitam 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 multidisciplinar,

com estabelecimento de metas alcançáveis e progressivas de acordo com cada indivíduo (B).<sup>10,11</sup>

A educação e o apoio ao autocuidado do diabetes podem ser ministradas em grupos e/ou ambientes individuais e/ou usando tecnologia. 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. 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 conhecimento do indivíduo acerca da própria doença, tornando-o mais consciente (A).<sup>6, 8,12</sup>

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).<sup>13</sup>

Em uma abordagem centrada na pessoa, a comunicação eficaz é considerada a rota para o seu tratamento (A).<sup>6,14</sup> Essa abordagem inclui entender os aspectos emocionais envolvidos, interpretar as percepções e os conhecimentos mediante o que foi exposto 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 e podem ser usadas no diagnóstico e/ou em outros encontros para auxiliar no processo educativo contínuo (A)<sup>15</sup>:

- 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 conectem diretamente com a atenção primária, com melhora dos resultados clínicos e comportamentais relacionados com a doença.

Este deve ser 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.

Existem evidências de que a interação entre o profissional de saúde e o indivíduo com diabetes pode favorecer mudanças de comportamento, desde que ocorra adequação da linguagem por parte do profissional. Saber escutar e realizar análise conjunta sobre as falas e as percepções da pessoa com diabetes são determinantes para aprofundar o diálogo em torno das suas necessidades e das demandas, em um processo de interação que visa a melhora do autocuidado e ao consequente sucesso no controle do diabetes (B).<sup>16,17</sup>

Rickheim *et al.* demonstraram que a educação individual (por meio de consultas com nutricionistas, enfermeiros ou outros educadores), comparada à educação aplicada a grupos, utilizando-se a mesma metodologia, foi equivalente no progresso do controle metabólico, mas o aprendizado em grupo apresentou melhor relação custo-benefício.<sup>18</sup>

## Ações educativas para crianças e adolescentes

A educação em diabetes com foco na população pediátrica deve fundamentar-se na motivação (desejo e necessidade de aprender sobre a doença), no contexto (idade e maturidade), na interatividade (atividade interessante e engajadora), 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, evolução e na educação sempre continuada. O envolvimento familiar é um componente vital do manejo ideal do diabetes durante toda a infância e adolescência, promovendo-se a adaptação dos pais ao diagnóstico e aos cuidados diários do diabetes.<sup>19-25</sup>

Diretrizes internacionais destacam que a educação em diabetes pediátrica deve ser planejada de acordo com a faixa etária (A).<sup>26</sup> Os jovens serão inseridos como protagonistas de seu autocuidado à medida que demonstrarem maturidade e habilidades para desenvolver determinada tarefa e por ela se responsabilizar. Especialistas da Associação Americana em Diabetes (*American Diabetes Association – ADA*)<sup>27</sup> propõem uma divisão de prioridades no gerenciamento do diabetes na infância, de acordo com o estágio desenvolvimental dos jovens com diabetes tipo 1 (Quadro), a qual norteia os profissionais de saúde na avaliação das habilidades ao longo da vida.<sup>27</sup>

**Quadro 1.** Questões desenvolvimentais no DM1 em crianças e adolescentes.

Estágio desenvolvimental	Habilidades típicas da idade	Prioridades no gerenciamento do DM1
Lactente (0-12 meses)	• Desenvolver relação de confiança e vínculo com o(s) cuidador(es) primário(s)	• Prevenir e tratar a hipoglicemia • Evitar oscilações na glicemia
Toddler (13-36 meses)	• Desenvolver senso de domínio e autonomia	• Desenvolver senso de domínio e autonomia • Prevenir a hipoglicemia • Evitar oscilações na glicemia devido à ingesta alimentar irregular

Estágio desenvolvimental	Habilidades típicas da idade	Prioridades no gerenciamento do DM1
Pré-escolar (3-7 anos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desenvolver iniciativa nas atividades e confiança em si</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desenvolver iniciativa nas atividades e confiança em si</li> <li>Prevenir a hipoglicemia</li> <li>Coordenar o equilíbrio entre apetite irregular e atividade física</li> <li>Fortalecer a cooperação positiva com o tratamento</li> <li>Desenvolver confiança em outros cuidadores para gerenciamento do DM1</li> </ul>
Escolar (8-11 anos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desenvolver competências nas áreas atlética, cognitiva, artística e social</li> <li>Consolidar a autoestima em relação aos pares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tornar o regime insulínico flexível de forma a oportunizar a participação na escola e atividades com pares</li> <li>Orientar a criança sobre os benefícios a curto e longo prazo do controle glicêmico</li> </ul>
Adolescente jovem (12-15 anos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerenciar as mudanças corporais</li> <li>Desenvolver e fortalecer o senso de identidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumentar as exigências de insulina na puberdade</li> <li>Gerenciamento do diabetes e controle glicêmico se tornam mais difíceis</li> <li>Atenção reforçada ao peso e à imagem corporal</li> </ul>
Adolescência tardia (16-19 anos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desenvolver senso de identidade após término do ensino secundário (decisões sobre moradia, trabalho, educação e aspectos sociais)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Início do processo contínuo de transição para o serviço de atenção adulto</li> <li>Integração do diabetes ao novo estilo de vida</li> </ul>

Traduzido e adaptado de Chiang JL *et al.*, 2014.

Games, aplicativos, perfis, fóruns e páginas em mídias sociais têm sido usadas como fonte de informação por crianças e jovens com diabetes tipo 1. O profissional de saúde deve estar atento ao uso dessas tecnologias – que demonstram grande potencial de ajuda – para a educação efetiva desse público, com criterioso estudo de seu desenho e de sua implementação, de maneira a sempre promover avanços, com a qualidade e efetividade necessárias (A).<sup>28</sup> É importante ressaltar que a equipe de saúde deve conhecer as necessidades típicas da população infantil 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).<sup>29</sup>

Um aspecto fundamental a ser trabalhado é a comunicação de qualidade entre pais e filho, com clara divisão de papéis. O adolescente, devido à sua fase de desenvolvimento, já faz suas escolhas de forma independente, porém, ele não deve ser o único responsável pelo seu cuidado e pelo controle do diabetes; o envolvimento dos pais no tratamento geralmente se associa a resultados metabólicos e psicossociais favoráveis. A transição das tarefas de autocuidado até total autonomia do adolescente ou jovem adulto é muito importante para o bom controle da doença nesta fase de desenvolvimento, e que garante a manutenção na vida adulta (A, B).<sup>19-25</sup>

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).<sup>30</sup> Além de consagrados na prática clínica, os acampamentos educativos são reconhecidos pela família como importantes para a promoção do autocuidado (A).<sup>31</sup>

Os *videogames* podem ter uma intervenção efetiva na educação em saúde.<sup>32</sup> Outra intervenção lúdica que pode ter benefícios na educação de jovens com diabetes é a técnica do brinquedo terapêutico (A).<sup>33</sup> O brinquedo é utilizado pela equipe de enfermagem para compreender a vivência da criança com diabetes ou educá-la para seu autocuidado, como, por exemplo, no ensino da técnica de aplicação de insulina. As metodologias lúdicas aproximam o profissional de saúde do universo da criança, possibilitando a formação de vínculo, essencial para o processo ensino-aprendizagem.

## Avaliação dos programas de educação em diabetes

Avaliar a efetividade do processo de educação significa mensurar, dentre outros, o conhecimento da pessoa 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) <sup>34</sup>
Atividade física	Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (B) <sup>35</sup>

Avaliações	Instrumentos validados
Autocuidado	Perfil de Autocuidado do Diabetes (DSMP) <sup>36</sup> Inventário de Autocuidado (SCI-R) <sup>36</sup> Questionário de Atividades de Autocuidado com o Diabetes (SDSCA) <sup>37</sup>
Ansiedade e depressão	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) <sup>38</sup>
Atitudes	Versão brasileira do Questionário de Atitudes (ATT-19) <sup>39</sup>
Autoeficácia no manejo das insulinas	Escala de Autoeficácia no Manejo da Insulina no Diabetes (IMDSES) <sup>40</sup>
Conhecimento	Escala de Conhecimento no Diabetes (DKN-A) <sup>41</sup>
Estado de saúde	Questionário Genérico de Qualidade de Vida (SF-36 e SF-6D) <sup>41</sup>
Qualidade de vida	Escala Abreviada de Qualidade de Vida da OMS (WHOQOL-BREF) <sup>42</sup>
Qualidade de vida relacionada com o diabetes	Versão brasileira do Questionário de Medida da Qualidade de Vida em Diabetes (DQOL-Brasil) <sup>43</sup> Questionário de Medida da Qualidade de Vida para Jovens com Diabetes (DQOLY) <sup>44</sup>
Qualidade de vida na doença renal	Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida em Pacientes Renais Crônicos (KDQOL-SF™) <sup>45</sup>
Resiliência	Escala de Resiliência <sup>46</sup>
Sobrecarga dos cuidadores	Escala Zarit <sup>47</sup>
Sofrimento associado à convivência com o diabetes	Versão brasileira da Escala PAID (B-PAID) <sup>48</sup>

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*; IMDSES: *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*.

## A educação em diabetes intra-hospitalar

A educação em diabetes deve ser conduzida tanto em ambientes de atenção primária à saúde, como nas unidades básicas de saúde, como no ambiente hospitalar. Revisão sistemática de 2013 verificou que a transição estruturada entre o ambiente hospitalar e o local de destino para continuidade do tratamento reduz o tempo de permanência no hospital e o índice de reintegração, 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 um 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).<sup>49,50</sup>

No processo educativo, a identificação dos principais pontos a serem abordados é de extrema importância, uma vez que essa etapa constitui um período curto, considerando que o indivíduo com diabetes estará em breve em casa, com a responsabilidade de tomar suas próprias decisões. 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 após a alta;
- Diagnóstico, automonitorização e metas glicêmicas;
- Definição, reconhecimento, tratamento e prevenção de híper e hipoglicemia;
- Hábitos nutricionais;

- Medicações 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).<sup>51</sup>

É essencial, ainda, que ao receber alta, a pessoa com diabetes tenha medicações, insumos e prescrições suficientes até o retorno para avaliação da equipe interdisciplinar (A).<sup>49</sup>

## 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), de entidades privadas (como hospitais e laboratórios), de organizações não governamentais (associações de pacientes, principalmente). Já a partir do Plano de Reorganização da Atenção a Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus, de 2001, o Ministério da Saúde admitia a ocorrência de boas iniciativas, em contraponto à falta de atendimento sistemático da pessoa com diabetes. Diz o documento:

Apesar da existência de várias experiências municipais bem-sucedidas quanto a 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.<sup>52</sup>

Esse vínculo poderia ser estabelecido por meio da educação em diabetes. O 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 aqueles com essas patologias na rede pública de serviços de saúde”.

Porém, somente em 2006, com a Lei Federal 11.347, foi que o Estado brasileiro demonstrou preocupação com a educação em 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 ao diabetes *mellitus*”, sempre tendo como objetivo desenvolver a autonomia da pessoa para o autocuidado. Para tanto, a portaria preconiza uma abordagem terapêutica multiprofissional, além da participação ativa da pessoa, e do seu envolvimento constante e harmonioso como equipe de saúde.

A SBD e ONGs envolvidas com diabetes participaram das Comissões criadas para a regulamentação desta Lei.

## Programas de capacitação de profissionais

A capacitação dos profissionais é essencial para o sucesso de um programa de educação em diabetes (A).<sup>53</sup> 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 América and Central América*, IDF-SACA), deram início ao programa Educando Educadores – Curso de Qualificação para Profissionais de Saúde em Educação em Diabetes.<sup>53</sup> O programa tem por base os sete comportamentos do autocuidado definidos pela AADE, norteando a prática educativa e identificando a qualidade dos resultados obtidos em um programa de educação efetivo (A).<sup>8,54</sup>

Em 2014, novo projeto “Educando Educadores Sem Fronteiras”, programa da SBD fomentado pela Fundação Mundial de Diabetes (*World Diabetes Foundation*, WDF) e apoiado pela ADJ Diabetes Brasil, buscou atingir as necessidades e características de regiões remotas do Brasil e as 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 a 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),<sup>55</sup> que normatizou a prestação de serviços farmacêuticos – dentre os quais, a glicemia capilar –, evidenciou a necessidade de qualificar os profissionais de farmácia que atuam em pontos de venda de redes privadas, farmácias hospitalares e postos de saúde para o atendimento da pessoa com diabetes. O programa Aprimoramento em Diabetes para Farmacêuticos (Aprifarma) foi desenvolvido pela ADJ Diabetes Brasil, em parceria como 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)<sup>56</sup>, que desde sua criação, em 2011, possibilitou que vários instrumentos de avaliação e técnicas educativas fossem validados para a realidade brasileira. Conta ainda com programas voltados para o gerenciamento do Diabetes nas Escolas.<sup>57</sup>

## Conclusão

A educação em diabetes é a principal ferramenta para a garantia do autocuidado. Para assegurar um resultado efetivo, é fundamental considerar o trabalho em equipe e a sua adequada qualificação. As estratégias e as etapas de tratamento, incluindo a educação, devem ser individualizadas, envolvendo a pessoa 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 da pessoa e dos familiares ou 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



Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Atividades em grupo, conduzidas pela equipe multidisciplinar, estimulam a socialização e a conseqüente 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
<p>A <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> (AHRQ) recomenda que as seguintes áreas de conhecimento sejam revisadas e/ou orientadas antes da alta (se aplicável):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificar a equipe que dará continuidade ao acompanhamento do paciente pós-alta;</li> <li>- Diagnóstico, automonitorização e metas glicêmicas;</li> <li>- Definição, reconhecimento, tratamento e prevenção de hiper e hipoglicemia;</li> <li>- Hábitos nutricionais;</li> <li>- Medicamentos para o diabetes: quando e como (oral ou injetável);</li> <li>- Manejo do diabetes nos dias de doenças intercorrentes;</li> <li>- Uso apropriado e manejo de agulhas e seringas.</li> </ul>	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 conseqüente sucesso no controle do diabetes.	B

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
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, Peeples 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 a prática educativa.* 24. ed. São Paulo: Paz e Terra; 2002.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1).
- Cabrera-Pivaral CE, Gonzalez-Perez G, Vega-Lopez MG, Arias-Merino ED. Impacto de la educación participativa em el índice de masa corporal y glicemia en individuos obesos con diabetes tipo 2. *Cad Saúde Pública.* 2004;20(1):275-81.
- American Association of Diabetes Educators. AADE7 self-care behaviors [Internet]. [acesso em Jun 2019]. Disponível em: <http://www.diabeteseducator.org/ProfessionalResources/AADE7>.
- 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. *Cienc Saúde Coletiva.* 2011;16(3):2001-9.
- Silva ARV, Macedo SF, Vieira NFC, Pinheiro PNC, Damasceno MMC. Educação em saúde a portadores de diabetes mellitus tipo 2: revisão bibliográfica. *Rev Rene.* 2009;10(3):146-51.
- Grillo MFF, Gorini MIPC. Caracterização de pessoas com diabetes mellitus tipo 2. *Rev Bras Enferm.* 2007;60(1):49-54.
- Mensing C, Boucher J, Cypress M, Weinger K, Mulcahy K, Barta P et al. National standards for diabetes self-management education: Task Force to Review and Revise the National Standard for Diabetes Self-Management Education Programs. *Diabetes Care.* 2000;23(5):682-9.
- Tavares DMS, Rodrigues RA. Educação conscientizadora do idoso diabético: uma proposta de intervenção do enfermeiro. *Rev Esc Enferm USP.* 2002;36(1):88-96.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, 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.
- Powers MA, Davidson J, Bergenstal RM. Glucose pattern management teaches glycemia related problem-solving skills in a diabetes self-management education program. *Diabetes Spectrum.* 2013;26:91-7.
- Zanetti ML, Otero LM, Peres DS, Santos MA, Guimaraes FPM, Freitas MCF. Evolução do tratamento de pacientes diabéticos utilizando o protocolo staged diabetes management. *Acta Paul Enferm.* 2007;20(3):338-44.
- Santos MA, Peres DS, Zanetti ML, Otero LM, Teixeira CRS. Programa de educação em saúde: expectativas e benefícios percebidos por pacientes diabéticos. *Rev Enferm UERJ.* 2009;17(1):57-63.
- Rickheim PR, Weaver TW, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care.* 2002;25(2):269-74.
- American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2019 *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S148-S164
- Driscoll KA, Volkening LK, Haro H, et al. Are children with type 1 diabetes safe at school? Examining parent perceptions. *Pediatr Diabetes* 2015;16:613-20.
- Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* Dec 2016;39(12):2126-2140.20.
- 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.

23. Sparapani VC, Jacob E, de Montigny F et al. The use of puppets as a strategy for communicating with children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Nursing Education and Practice*, 2014; 4(2): 186-194.
24. 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.
25. 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.
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. Chiang JL, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, v. 37, n. 7 p. 2034-2054, 2014. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/37/7/2034>
28. 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.
29. 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.
30. Barone MTU, Vivolo MA, Madden PB. Are diabetes camps effective? *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;114:15-22.
31. 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.
32. De Shazo 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.
33. La Banca RO, Monteiro OO, Ribeiro CA, Borba RIH. A vivência da criança escolar com diabetes mellitus expressa por meio do brinquedo terapêutico dramático. *Rev Enferm UFPE OnLine*. 2015;9 (Supl 7):9009-17.
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. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2001;6(2):5-18.
36. Telo 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 Saúde Pública*. 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 Saúde 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. *Rev Saúde Pública*. 2000;34(2):178-83.
43. Correr CJ, Pontarolo R, Melchior AC, Rossignoli P, Fernandez-Llimos 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 Cien 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 Publica*. 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. 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.
50. American Diabetes Association. 13. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care*. 2016;39 (Suppl 1):S99-104.
51. 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>.
52. 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.
53. Sociedade Brasileira de Diabetes [homepage na internet]. Educando Educadores [acesso em 24 jun 2019]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/educando-educadores/448-educando-educadores>.
54. 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(Suppl1):S144-53.
55. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no44, 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>.

56. Santa Casa de Belo Horizonte [homepage na internet]. Mestrado Profissional em Educação em Diabetes [acesso em 24 jun 2019]. Disponível em: <http://santacasabh.org.br/ver/mestrado-profissional-em-educacao-em-diabetes.html>.
57. Sociedade Brasileira de Diabetes [homepage na internet]. Centro de Referência Diabetes nas Escolas Santa Casa BH [acesso em 24 jun 2019]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/diabetes-nas-escolas/469-centro-de-referencia-diabetes-nas-escolas-santa-casa-de-belo-horizonte-crde>

## **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. A incidência atual de jovens < 19 anos é de 132.600 novos casos, sendo muito variada nas diferentes regiões do globo terrestre, e, quando a insulina não está disponível, a expectativa de vida de uma criança com DM1 é muito curta.<sup>1</sup>

Dados atualizados em 2017 pela *International Diabetes Federation* (IDF), de 2017, sobre a prevalência e incidência de DM1 em crianças e adolescentes menores de 20 anos, estimam que tenhamos aproximadamente 1.106.200, sendo o maior número na Europa (286.000).

Dentre os 10 países com maior número de casos de DM1, o Brasil continua em terceiro lugar, com 88.300 casos, precedido apenas pelos Estados Unidos (169.900) e pela Índia (128.500). O Brasil é ainda o terceiro colocado em maior número de novos casos ao ano (9.600), precedido pela Índia (16.700) e Estados Unidos (17.100).<sup>1</sup>

Na infância, o DM1 é o tipo de DM mais frequente – corresponde a 90% dos casos,<sup>2</sup> com um aumento expressivo sobretudo na população abaixo de 5 anos de idade.<sup>3</sup>

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).<sup>4,5</sup> 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 com diabetes (A).<sup>6</sup>

## 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),<sup>7</sup> capacidades de iniciar o autocuidado, supervisão na assistência a infância e escola, além de uma vulnerabilidade neurológica a hipoglicemia e, possivelmente, hiperglicemia, bem como a 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.<sup>8</sup>

## 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.<sup>9,10</sup> Em todas as faixas etárias, a reposição da insulina deve tentar atingir o perfil mais próximo possível do fisiológico (A).<sup>9</sup>

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, os esquemas e tipos de insulinas disponíveis serão discutidos mais adiante.

A Tabela 1 mostra de maneira resumida as metas glicêmicas, segundo recomendações da *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD), sendo recentemente recomendado considerar a meta de glicada menor de 6,5%, para pacientes em uso de tecnologia e bom conhecimento e manuseio do tratamento.<sup>10</sup>

**Tabela 1.** Metas glicêmicas ótimas propostas pela ISPAD.

	Glicemia pré-prandial	Glicemia pós-prandial	Glicemia ao deitar	Glicemia da madrugada	HbA1c
Todas as idades	70 a 130 mg/dL	90 a 180 mg/dL	120 a 180 mg/dL	80 a 140 mg/dL	< 7,0%

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).<sup>9</sup> Dependendo do serviço, de 25 a 67% dos casos de DM1 na infância ainda são diagnosticados na vigência de CAD (D).<sup>11</sup> Clinicamente o paciente pode apresentar desidratação, vômitos, dor abdominal, hálito cetônico (com aroma de frutas), respiração de Kussmaul e diminuição do nível de consciência.<sup>12</sup>

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.

A faixa etária de lactentes e pré-escolares também apresenta muitas particularidades no suporte e manutenção do tratamento, tendo recebido em 2018 um capítulo específico para tal perfil de pacientes nos *guidelines* da ISPAD 18.

## 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).<sup>13</sup>

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 reintegrações, melhor controle glicêmico, maior bem-estar e conforto para todos (D).<sup>13</sup> A internação, contudo, pode facilitar o treinamento intensivo do paciente de seus familiares e promover um bom controle posterior da doença (B).<sup>14</sup>

## 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.<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup>

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 quatro 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 com 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).<sup>15</sup> Nenhum médico, familiar ou, sobretudo, o paciente com diabetes “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 contínua 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.<sup>16</sup>

## Orientação alimentar

Não há requisição nutricional específica para a criança com diabetes, 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, com diabetes ou não, visto que é muito mais saudável do que a maioria dos esquemas alimentares consumidos por crianças que não tem diabetes. 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).<sup>7</sup> 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, 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).<sup>17</sup>

## 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 com diabetes 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.<sup>9</sup>

O exercício físico pode aumentar a incidência de hipoglicemia sem sintomas clínicos (*hypoglycemia unawareness*); parece que a liberação de cortisol durante o exercício físico bloqueia a resposta neuroendócrina à hipoglicemia (A).<sup>18</sup> Nesses casos, devido à relativa imprevisibilidade da prática de exercícios físicos, o paciente deve ser orientado a reduzir sua dose de insulina antecedendo um programa de atividade física, assim como a ingestão de carboidrato periodicamente durante as atividades de longa duração. 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).<sup>19,20</sup>

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).<sup>21</sup> 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).<sup>22</sup>

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. 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).<sup>23</sup>

### 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

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017. <http://www.diabetesatlas.org>
- 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. DiabetesCare*. 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-independent 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. Diabete melito: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. In: Damiani D. *Endocrinologia na Prática Pediátrica*. 3. ed. Sao Paulo: Manole; 2016.
- Children and adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2019 [Internet]. 2019.
- 10.
- 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 Sao 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.
- Galasetti P, Mann S, Tate D, Neill RA, Costa F, Wasserman DH, et al. Effects of antecedent prolonged exercise on subsequent counterregulatory 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 beta das ilhotas de Langerhans pancreáticas, resultando na incapacidade progressiva de produção de insulina.<sup>1,2</sup> 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 autodestruição.

Como demonstrado por 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], autoanticorpos antitirosina fosfatase [anti-IA2] e autoanticorpos contra o transportador do zinco [ZnT8]) têm maior risco de desenvolver a doença.<sup>1,2</sup>

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 feita por meio de duas medidas de glicemia plasmática de jejum  $\geq 126$  mg/dL ou glicemia casual  $\geq 200$  mg/dL ou glicemia 2 horas após teste de tolerância oral à glicose (1,75 g/kg até 75 g)  $\geq 200$  mg/dL ou glicemia casual  $\geq 200$  mg/dL com a presença de sinais e sintomas clássicos.<sup>1,2</sup>

## Tratamento insulínico

O uso de insulina é imprescindível no tratamento do DM1 e deve ser instituído assim que o diagnóstico for realizado.<sup>3,4</sup> O estudo prospectivo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)<sup>1</sup> 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 doença renal do diabetes nos pacientes tratados intensivamente em relação aos tratados de forma convencional (A).<sup>5</sup> O valor da hemoglobina glicada (HbA1c) nos pacientes em tratamento intensivo (8,05% *versus* 9,76% em tratamento con-

vencional) foi responsável pela redução do surgimento de complicações crônicas microangiopáticas (A).<sup>5</sup>

No estudo de continuidade do DCCT, o *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC),<sup>6</sup> todos os pacientes 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 doença renal, sugerindo que a manutenção do bom controle metabólico deve começar precocemente no curso do DM1 (A).<sup>2</sup> Os dois estudos sugerem nível de evidência 1, com grau de recomendação A, para o tratamento intensivo com insulina no DM1 (A,2 B).<sup>5,6</sup>

Desde então, vários estudos de continuidade de desfechos do DCCT/EDIC têm sido publicados ao longo dos anos, e a recomendação permanece o tratamento intensivo com múltiplas doses de aplicação de dois tipos de insulina com diferentes tempos de ação ou SICI subcutânea para otimizar o controle metabólico e prevenir, ao longo dos anos, as complicações crônicas da doença, advindas do mau controle.<sup>5-9</sup>

## 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 interalimento), uma insulina durante as refeições (*bolus* de refeição) e doses de insulina necessárias para corrigir hiperglicemias pré e pós-prandiais ou no período interalimento (*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.<sup>3,4</sup> De todo 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.).<sup>3,4</sup>

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 disponíveis 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 1,0 U/kg/dia.<sup>3,4</sup> No entanto, alguns casos requerem doses maiores de insulina para a recuperação do equilíbrio metabólico.<sup>3,4,10,11</sup> A dose diária de insulina depende de idade, peso corporal, estadiamento 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, dias de doença ou procedimentos cirúrgicos).<sup>3,4,11-15</sup> Durante a fase de remissão parcial, a dose diária total de insulina administrada é < 0,5 U/kg/dia (até < 0,3 U/kg/dia);<sup>3,16,17</sup> posteriormente, com a evolução da doença e passada essa fase, a necessidade diária de insulina aumenta para 0,7 a 1 U/kg/dia em crianças pré-púberes, podendo alcançar 1 a 2 U/kg/dia durante a puberdade<sup>3,11,18</sup> ou, em situações de estresse (físico ou emocional), 1,5 U/kg/dia.<sup>3,4</sup> Recomenda-se que a dose basal de insulina diária varie de 30 a 50% da dose total, 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).<sup>3,4</sup> Doses mais baixas de insulina basal (30%), sobretudo quando em associações à insulina regular, reduzem o risco de hipoglicemias e melhoram o controle metabólico.<sup>3</sup> Em lactentes e crianças menores (< 6 anos), recomenda-se que as doses de insulina basal girem em torno de 30%;<sup>19</sup> em crianças maiores, adolescentes e adultos jovens, em torno de 40%, podendo em alguns casos específicos utilizar no máximo 50% da dose.<sup>3,20</sup>

Algumas evidências sugerem que a fase inicial da doença em adultos jovens com DM1 seja progressiva e se caracterize por declínio mais lento da função da célula beta pancreática, em comparação a crianças e adolescentes.<sup>21</sup> No estudo DCCT, foram obtidos dados interessantes, indicando que a permanência da função residual da célula beta se associa a melhores desfechos

em longo prazo, como melhor controle glicêmico e menor risco de hipoglicemias e de complicações crônicas.<sup>22</sup> Outros estudos também demonstraram que essa fase de remissão, além de estar associada à redução de risco de hipoglicemias graves e de complicações microvasculares, se associou ao aumento do crescimento estatural de crianças pré-púberes e melhora no controle glicêmico em longo prazo.<sup>23-26</sup> A otimização do tratamento, desde as fases iniciais da doença, reduz significativamente o risco de complicações,<sup>5,27</sup> sugerindo-se o tratamento intensivo em esquema basal-*bolus* desde o início do diagnóstico.<sup>28</sup>

O tratamento intensivo em esquema basal-*bolus* com múltiplas aplicações ao dia pode ser realizado por uma das seguintes opções:<sup>3,4,19,29</sup>

Basal:

- Insulina protamina neutra Hagedorn (*neutral protamine Hagedorn*, NPH), duas a quatro vezes ao dia: (I) antes do desjejum e ao deitar-se, (II) antes do desjejum, no almoço e ao deitar-se ou (III) antes do desjejum, no almoço, no jantar e ao deitar-se ou
- Análogo de insulina glargina, uma vez ao dia: (I) antes do desjejum, (II) no almoço, (III) no jantar ou (IV) ao deitar-se ou
- Análogo de insulina glargina U300 (2019: > 18 anos): (I) antes do desjejum, (II) no almoço, (III) no jantar ou (IV) ao deitar-se ou
- Análogo de insulina detemir, uma ou duas vezes ao dia: antes do desjejum e/ou no jantar e/ou ao deitar-se ou
- Análogo de insulina degludeca: uma vez ao dia: (I) antes do desjejum, (II) no almoço, (III) no jantar ou (IV) ao deitar-se.

*Bolus* (correção e refeição):

- Insulina de ação rápida (regular): antes (30 a 40 minutos) das principais refeições ou
- Análogo de insulina de ação ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina): antes (15 minutos) das principais refeições ou logo ao término delas;
- Análogo de insulina de ação mais ultrarrápida Fiasp: antes (2 minutos) das principais refeições ou até 20 minutos após o término delas.

A administração dos análogos de insulina ultrarrápida após a refeição é ao menos tão eficaz quanto a de insulina regular antes da refeição, podendo ser administrada dessa maneira em crianças menores, 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 de 30 a 40 minutos antes, devido ao seu perfil de ação.<sup>29,30</sup>

Em torno de 35% dos participantes com DM1 da coorte do Estudo T1D Exchange relataram não aplicar a insulina antes das refeições e, quando assim aplicada, associou-se à diminuição de omissão de doses (ou aumento de adesão à aplicação de insulina nas refeições) e à redução da HbA1c.<sup>31</sup>

**Tabela 1.** Doses de insulina nas diferentes fases do diabetes.

	Dose (U/kg/dia)
Fase lua-de-mel	< 0,5 (somente basal ou <i>bolus</i> ) ou < 0,3
Ao diagnóstico ou após CAD	0,5 a 1,0
Pré-púberes	0,7 a 1,0

	Dose (U/kg/dia)
Púberes	1,0 a 2,0
Dias de doença	1,2 a 1,5
Insulina basal	30 a 50%

Adaptada de Danne T *et al.*, 2018;<sup>3</sup> Nwosu BU, 2019;<sup>16</sup> Lundberg RL *et al.*, 2017.<sup>17</sup>

## 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).<sup>32</sup> 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 beta da insulina, o que lhe confere absorção mais rápida para a circulação (B).<sup>27</sup> Metanálise que avaliou oito estudos randomizados, com 2.576 pacientes com DM1 adultos, comparando as insulinas regular e lispro, e cujo desfecho principal era a frequência de hipoglicemias graves (coma ou necessidade de glucagon intravenoso), mostrou redução significativa dos eventos hipoglicêmicos graves naqueles que usaram o análogo lispro (A).<sup>27</sup> Na insulina asparte, substituiu-se um aminoácido prolina por ácido aspártico carregado negativamente na posição 28 da cadeia beta, produzindo repulsão elétrica entre as moléculas de insulina, reduzindo sua tendência à autoassociação, e encontra-se na forma de hexâmeros, mas com rápida dissociação em dímeros e monômeros no tecido subcutâneo, garantindo rápida absorção (A).<sup>33</sup> Recente revisão com base em evidências avaliou o uso da insulina asparte em pacientes com diabetes e demonstrou melhor controle glicêmico, sem aumento do risco de hipoglicemia e com maior flexibilidade na administração, em comparação com a insulina regular humana (A).<sup>34</sup>

Diversos outros estudos têm favorecido os análogos de insulina 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).<sup>32,35</sup> A glulisina é outro análogo de insulina de ação ultrarrápida obtido pela troca de asparaginase por lisina na posição 3 da cadeia beta e de lisina por ácido glutâmico na posição 29 da mesma cadeia.<sup>32</sup> 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). Análogos de insulina de ação ultrarrápida são indicados a crianças menores, que muitas vezes não ingerem as quantidades de carboidratos programadas da dieta, a pacientes que apresentam maior risco de hipoglicemia grave ou hipoglicemia despercebida (*anawareness*) ou hipoglicemia nos períodos pós-prandiais tardios e noturnos.<sup>19</sup>

Um aspecto que deve ser considerado ao utilizar a insulina regular é a demora, em torno de 30 a 40 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, o que contribui para hiperglicemias pós-prandiais e hipoglicemias no período entre as refeições, pois a insulina regular atingirá seu pico no horário em que a alimentação já foi metabolizada. Bolli *et al.* demonstraram haver diminuição consistente na HbA1c, de 0,3 a 0,5%, quando se utiliza insulina lispro, comparando-a com a insulina regular humana, mesmo quando esta última é apropriadamente injetada 30 minutos antes das refeições (A).<sup>36</sup> Os autores também foram responsáveis por demonstrar que a insulina NPH, quando usada 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 regular, os níveis de HbA1c alcançados serão mais baixos (A, B).<sup>34</sup>

O análogo ultrarrápido mais recente é o Fiasp. Trata-se de uma formulação da insulina asparte à qual foi adicionada nicotinamida (vitamina B3), resultando em uma absorção mais rápida, com início e pico de ação mais rápidos.<sup>37</sup> É constituída por uma solução aquosa, incolor e levemente ácida (pH = 7,1) do análogo asparte.<sup>38</sup> Em comparação com a insulina asparte, o Fiasp tem início de ação 5 minutos antes, pico 11 minutos mais cedo, e nos primeiros 15 minutos da aplicação disponibiliza mais insulina na circulação.<sup>37</sup> Em estudo randomizado multicêntrico, com 26 semanas de duração e tratamento basal-*bolus*, o uso do Fiasp demonstrou redução significativa da HbA1c, semelhante à observada com a insulina asparte, mesmo quando aplicada após as refeições, e foi superior no controle da hiperglicemia pós-prandial.<sup>39</sup> Em outro estudo randomizado, duplo-cego, de 52 semanas de duração, que incluiu 740 pacientes provenientes de 165 centros de nove países, houve melhora do controle da glicemia pós-prandial com o uso da Fiasp em comparação com a asparte.<sup>40</sup>

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).<sup>35,41,42</sup> A insulina glargina é proveniente da substituição do aminoácido asparagina pela glicina na posição 21 da cadeia A, enquanto se adicionam dois resíduos de arginina à posição 30 da cadeia B e apresenta duração em torno de 22 a 24 horas. O fabricante recomenda que a insulina glargina seja utiliza-

da após os 2 anos de idade, em dose única (antes do café da manhã, antes do almoço, antes do jantar ou ao deitar-se), 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).<sup>43</sup> A ação do análogo de insulina detemir dura cerca de 20 a 24 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).<sup>44</sup> 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, 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).<sup>45</sup>

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,<sup>46</sup> 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.<sup>46,47</sup> 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 a mesma HbA1c.<sup>46,48</sup>

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.<sup>49,50</sup> 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.<sup>51,52</sup>

Mais recentemente, foi lançado no mercado brasileiro o análogo de insulina basal glargina U300, ainda não aprovado para uso na faixa etária pediátrica. Estudos indicam, também, que esse análogo é uma nova alternativa para o tratamento desses indivíduos, demonstrando benefícios principalmente naqueles casos que exigem doses maiores de insulina basal, com resultados semelhantes de controle glicêmico e redução de hipoglicemias.<sup>53,54</sup>

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.<sup>48,55</sup> 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 cál-

culos das variáveis ou, ainda, por meio de glicosímetro com programa de análise que possibilite os cálculos ou de sistema de monitoramento contínuo de glicose (CGM).<sup>48,55</sup>

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.<sup>3,10,11,29</sup> A dose de insulina NPH ao deitar-se é reajustada de acordo com a glicemia de jejum inicialmente, já as demais doses de acordo com as glicemias pré-prandiais precedentes, podendo 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 feito 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  $= 2.000 [1.700, 1.800 \text{ ou } 2.100]/\text{dose total de insulina ao dia}$ , caso se usem análogos ultrarrápidos), e a contagem de carboidratos, utilizando-se a razão insulina/carboidrato, que é obtida pela fórmula  $400/\text{dose total de insulina ao dia}$ . O FS e a razão insulina/carboidrato devem ser sempre individualizados e podem variar ao longo do dia e nas diferentes faixas etárias.

## 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.<sup>56</sup> A pré-mistura, contudo, pode ser útil para pacientes com restrições visuais ou motoras, que tenham dificuldade na realização correta e segura da mistura de dois tipos de insulinas com diferentes tempos de ação, para aqueles que rejeitem o esquema de insulinização mais intensivo e para pacientes com DM2 com necessidade de insulinização plena.<sup>57</sup>

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).<sup>58</sup>

## Sistema de infusão contínua de insulina

O SICI parece ser o padrão-ouro no tratamento intensivo do DM1, mas necessita de acompanhamento por equipe treinada e capacitada (A).<sup>10,59,60</sup> A ISPAD recomenda o tratamento com SICI como principal forma terapêutica em crianças menores.<sup>19</sup>

As bombas atualmente disponíveis no Brasil têm funcionamento, tamanhos e pesos muito semelhantes, diferindo na aparência externa e em algumas peculiaridades. Alguns modelos são à prova d'água ou resistentes à água e dispõem de controle remoto inteligente, já outros podem ser integrados ao CGM, inclusive com desligamento automático em caso de hipoglicemia ou na previsibilidade de hipoglicemia, pos-

sibilitando ajustes mais precisos na terapêutica.<sup>60-64</sup> A bomba infunde microdoses de insulina de um reservatório através de um cateter inserido por meio de uma cânula no tecido subcutâneo.<sup>65</sup> 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).<sup>65</sup>

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).<sup>65-67</sup>

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).<sup>66-68</sup> Em metanálise 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 *crossover* (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.<sup>69</sup> 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.<sup>47</sup> Os candidatos ideais à utilização desse sistema são todos os pacientes (lactentes, crianças, adolescentes ou adultos) com conhecimento e orientação adequados ao suporte do manejo do diabetes, 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 as influências da contagem de carboidratos e da prática de atividade física.<sup>70</sup>

Em recente metanálise (2019), comparando o tratamento com MDI e SICI, com pelo menos 12 semanas de duração, houve redução significativa da HbA1c em usuários de SICI quando comparado ao MDI, tanto com insulina regular, inclusive em SICI, quanto com análogos de ação ultrarrápida.<sup>67</sup> No entanto, essa diferença foi menor nos ensaios com uso de análogo de ação ultrarrápida em SICI do que com insulina humana regular (diferença de HbA1c: -0,29% [-0,46; -0,13] *versus* -1,93% [-1,84; -0,42];  $p = 0,02$ ).<sup>67</sup>

O tratamento intensivo, seja com múltiplas doses, seja com SICI, também requer monitoramento intensivo da glicose/glicemia.

A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda que sejam realizados de 7 a 10 testes de glicemia capilar ao dia (A).<sup>71</sup> De fato, para que os pacientes realizem esse número de medições, é imprescindível que o insumo seja distribuído de forma gratuita e na quantidade suficiente pelo poder público. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que este forneça ao menos 100 (de preferência 150) tiras reagentes por mês a todo paciente com DM1 para poder de fato otimizar seu tratamento.

## Hipoglicemia

A hipoglicemia é o fator limitante mais importante em alcançar o controle glicêmico ideal em pacientes com DM1, excluindo aspectos psicossociais, como a falta de adesão ao tratamento e suporte familiar inadequado. A ADA tem adotado, como conceito de hipoglicemia, glicemia plasmática < 70 mg/dL, independentemente da faixa etária,<sup>72</sup> 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.<sup>73</sup> Em 2017 foi sugerida uma nova classificação de hipoglicemia dividida em níveis, sendo o nível 1 (glicemia ≤ 70mg/dL, porém ≥ 54 mg/dL); o nível 2 (glicemia < 54 mg/dL, hipoglicemia clinicamente significativa, com aparecimento de sintomas neuroglicopênicos); o nível 3 (hipoglicemia severa, associada a prejuízo cognitivo e/ou físico e necessidade de auxílio de terceiros).<sup>74,75</sup>

Diversos estudos têm demonstrado que a hipoglicemia noturna assintomática é um achado comum em pacientes com DM1, com duração de várias horas (B).<sup>76,77</sup> 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 aqueles 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.<sup>78</sup> 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.<sup>79,80</sup> 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.<sup>81,82</sup>

Em estudo que avaliou episódios hipoglicêmicos (menos de 60 mg/dL por mais de 15 minutos), com o uso do CGM, 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).<sup>83</sup> Um dos receios na implementação do tratamento intensivo é que hipoglicemias frequentes possam ter repercussão nas funções cognitivas. Em estudo prospectivo com 7 anos de duração, crianças com DM1 antes dos 5 anos de idade apresentavam escores significativamente mais baixos em habilidades motoras finas e tarefas de atenção contínua em 3 e 7 anos após o diagnóstico. Esses desfechos foram encontrados naqueles que tiveram hipoglicemias graves, com crise convulsiva, sugerindo que episódios hipoglicêmicos de menor intensidade não teriam repercussão nas funções cognitivas, porém alertam para o risco das hipoglicemias graves em faixas etárias mais precoces (B).<sup>81</sup> Em outro estudo, no entanto, incluindo 142 crianças e adolescentes com média de idade entre 11,5±2,7 anos (variando de 6 a 15 anos), e em período de acompanhamento de 18 meses, 41% tiveram episódios de hipoglicemia grave, mas não foram encontradas diferenças quanto aos efeitos cognitivos.<sup>84</sup> No entanto, em metanálise publicada em 2018, que avaliou 19 estudos e incluiu 1.355 DM1 e 696 controles, cujo objetivo foi avaliar a magnitude dos extremos da glicemia na função cognitiva, as crianças com DM1 apresentaram pior desempenho cognitivo ( $g = -0,46$ ), bem como déficits na inteligência global ( $g = -1,06$ ), atenção ( $g = -0,60$ ) e velocidade psicomotora ( $g = -0,46$ ). Valores extremos da glicemia foram associados a pior cognição geral ( $g = -0,18$ ), bem como redução leve do desempenho na memória ( $g = -0,27$ ).<sup>85</sup>

O valor da HbA1c é importante para avaliar o controle glicêmico de indivíduos com diabetes, porém apresenta algumas limitações, porque reflete o controle dos últimos 2 a 3 meses, e não o mais recente. Além disso, não fornece dados referentes às hipoglicemias, variabilidade glicêmica interpessoal ou padrão da glicose ao longo do dia, além de sofrer modificações em algumas situações clínicas, como uremia e anemia.<sup>86,87</sup>

Novas tecnologias e novos métodos de monitorização têm contribuído para melhora do controle glicêmico de indivíduos com diabetes. Ao longo dos últimos anos, foram feitos alguns estudos randomizados e ensaios clínicos controlados para avaliar o impacto desses dispositivos no tratamento do

DM1, e algumas observações importantes foram descritas.<sup>88-92</sup> O sistema de monitoramento contínuo em tempo real (*real-time continuous glucose monitoring*, RT-CGM) ou intermitente (Flash-GM) fornecem os níveis de glicose em determinado momento, podendo avaliar a elevação ou diminuição da glicose ou a tendência desta (setas) e possibilitar ajustes imediatos no tratamento insulínico.

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 ≤ 7% a manterem mais tempo no alvo (70 a 180 mg/dL), reduzindo a frequência e o tempo de exposição à hipoglicemia. Em 2010, um 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).<sup>93,94</sup>

Existem correlações entre o tempo no alvo e valores de HbA1c, sendo uma HbA1c de 7% correspondente a um tempo no alvo de 70%.<sup>95</sup> Estudo recente, analisando os resultados do DCCT de automonitorização convencional da glicemia, demonstrou forte associação entre a presença de complicações crônicas microvasculares (retinopatia e albuminúria) e o tempo no alvo (tratamento intensivo: 52%; convencional: 31%).<sup>96</sup>

## Conclusão

Os efeitos benéficos e protetores do tratamento intensivo foram nítidos nos estudos DCCT, EDIC e avaliações após 30 anos de seguimento, apesar do aumento dos valores de HbA1c ao longo dos anos de acompanhamento. No entanto, apesar de avanços tecnológicos e terapêuticos, 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 DM impõe, como a ocorrência e o medo de hipoglicemias, a complexidade e o dia a dia do tratamento e, particularmente, a necessidade de monitoramento da glicemia/glicose e de ajustes frequentes das doses de insulina, como durante a prática de atividade física ou dias de doença. Entretanto, é importante educar, motivar, dar suporte e empoderar pacientes com DM1 e seus cuidadores, estimular a participação em programas de educação em diabetes de forma contínua e regular, orientar e enfatizar sobre a importância do tratamento adequado para reduzir o risco de complicações, agudas e crônicas, e propiciar melhora da qualidade de vida.

**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



Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
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

- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7-19.
- Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:115-135.
- American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S148-S64.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O. 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.
- Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, et al. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2019;42(5):875-82.
- DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):793-800.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686-93.
- Bolli GB. Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2006;12 Suppl 1:105-9.
- 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.
- Laffel LM, Limbert C, Phelan H, Virmani A, Wood J, Hofer SE. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:193-204.
- Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, Davis EA, Fournier PA, Annan F, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:205-26.
- Jefferies C, Rhodes E, Rachmiel M, Agwu JC, Kapellen T, Abdulla MA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:227-36.
- Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):377-90.
- Nwosu BU. Partial Clinical Remission of Type 1 Diabetes Mellitus in Children: Clinical Applications and Challenges with its Definitions. *Eur Med J Diabetes*. 2019;4(1):89-98.
- Lundberg RL, Marino KR, Jasrotia A, Maranda LS, Barton BA, Alonso LC, et al. Partial clinical remission in type 1 diabetes: a comparison of the accuracy of total daily dose of insulin of <0.3 units/kg/day to the gold standard insulin-dose adjusted hemoglobin A1c of ≤9 for the detection of partial clinical remission. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(8):823-30.
- Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, Acerini CL, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:250-61.
- Sundberg F, Barnard K, Cato A, de Beaufort C, DiMeglio LA, Dooley G, et al. ISPAD Guidelines. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):499-517.
- Bolli GB, Andreoli AM, Lucidi P. Optimizing the replacement of basal insulin in type 1 diabetes mellitus: no longer an elusive goal in the post-NPH era. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13 Suppl 1:S43-52.
- 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.

23. Niedzwiecki P, Pilacinski S, Uruska A, Adamska A, Naskret D, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Influence of remission and its duration on development of early microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1105-11.
24. Sørensen JS, Johannesen J, Pociot F, Kristensen K, Thomsen J, Hertel NT, et al. Residual beta-Cell function 3-6 years after onset of type 1 diabetes reduces risk of severe hypoglycemia in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3454-9.
25. Bizzarri C, Benevento D, Patera IP, Bongiovanni M, Boiani A, Fusco C, et al. Residual beta-cell mass influences growth of prepubertal children with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(4):287-92.
26. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):832-6.
27. 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.
28. 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.
29. Iqbal A, Novodvorsky P, Heller SR. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. *Diabetes Metab J*. 2018;42(1):3-18.
30. 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.
31. Datye KA, Boyle CT, Simmons J, Moore DJ, Jaser SS, Sheanon N, et al. Timing of Meal Insulin and Its Relation to Adherence to Therapy in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(2):349-55.
32. Eyzaguirre F, Codner E. [Insulin analogues: searching for a physiological replacement]. *Rev Med Chil*. 2006;134(2):239-50.
33. 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.
34. Haycox A. Insulin aspart: an evidence-based medicine review. *Clin Drug Investig*. 2004;24(12):695-717.
35. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittinig 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.
36. Bolli GB. Rationale for using combinations of short-acting insulin analogue and NPH insulin at mealtime in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12 Suppl 3:737-44.
37. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M. Improved Postprandial Glycemic Control with Faster-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(1):25-33.
38. Fiasp Product Monograph. Novo Nordisk; 2018.
39. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40(7):943-50.
40. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1148-55.
41. 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.
42. Heise T, Nosek L, Rønn 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.
43. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. 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.
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.
45. 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.
46. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. 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.
47. Rollin G, Punales 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.
48. White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(3):164-76.
52. 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.

53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Kinsley BT, McKenna TJ. Premixed insulin preparations and glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Ir Med J.* 1999;92(5):369-71.
57. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005;352(2):174-83.
58. 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.
59. 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.
60. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1616-24.
61. 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.* 2013;310(12):1240-7.
62. 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.
63. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailley 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.
64. 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.
65. Liberatore Rdel R Jr., Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(4):249-54.
66. 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.
67. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol.* 2019;56(9):973-980.
68. Pańkowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(1):52-8.
69. Fatourehchi 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.
70. Roche Solo Patch Insulin Pump Finally on the Way? [Internet]. [acesso em 2019 ago. 27]. Disponível em: <https://www.healthline.com/diabetismine/roche-solo-patch-insulin-pump-coming#1>
71. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S61-S70.
72. 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.
73. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2272-9.
74. Cryer PE. Individualized Glycemic Goals and an Expanded Classification of Severe Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1641-3.
75. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(1):3-6.
76. Porter PA, Byrne G, Stick S, Jones TW. Nocturnal hypoglycemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child.* 1996;75(2):120-3.
77. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract.* 2003;9(6):530-43.
78. 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.
79. 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:CD003287.
80. Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO, Montenegro R, Jr., Zaidenverg L, Fernandes M, et al. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:83.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Wysocki T, Harris MA, Mauras N, Fox L, Taylor A, Jackson SC, et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cog-

- nitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1100-5.
85. He J, Ryder AG, Li S, Liu W, Zhu X. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2018;9(6):1342-53.
  86. Vigersky RA. Going beyond HbA1c to understand the benefits of advanced diabetes therapies. *J Diabetes*. 2019;11(1):23-31.
  87. Paradigm® Veo™ MiniMed. Guía del usuario [Manual]. Medtronic MiniMed, Inc.; 2008. p. 181-201.
  88. DeSalvo DJ, Miller KM, Hermann JM, Maahs DM, Hofer SE, Clements MA, et al. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: International comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1271-5.
  89. 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.
  90. 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 hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(2):105-13.
  91. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1464-76.
  92. 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.
  93. 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.
  94. 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.
  95. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):614-626.
  96. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-5.



# 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.

Todos os dias milhões de pessoas aplicam insulina uma ou mais vezes por dia. Será que preparam e aplicam corretamente? É um grande desafio gerenciar o tratamento insulínico principalmente de crianças e adolescentes, o qual tem características únicas e específicas dessa faixa etária. O tratamento com insulina exige muitos cuidados. Segundo o Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (*Institute for Safe Medication Practices, ISMP*),<sup>1,2</sup> a insulina é um medicamento avaliado e classificado como potencialmente perigoso. Medicamentos dessa categoria, também conhecidos como medicamentos de alta vigilância, são os que apresentam risco aumentado de danos significativos em decorrência de falhas de utilização. Os erros associados a esses medicamentos podem não ocorrer em maior frequência, contudo suas consequências tendem a ser mais graves.<sup>1,2</sup>

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*,<sup>3</sup> publicado em maio de 2016, assim como em outras importantes publicações sobre o tema, incluindo legislações. O objetivo é fornecer ferramentas que contribuam para a prática segura de terapia com insulina, melhorar as estratégias educativas e o controle glicêmico das pessoas que precisam injetá-la.

## Educação em diabetes para evitar erros na terapia insulínica

Elliott P. Joslin afirmava, em 1918, que “o paciente educado fica melhor”. Após a descoberta da insulina, expandiu o papel das enfermeiras em 1923, e as “enfermeiras visitadoras” iriam à comunidade para instruir as pessoas com diabetes sobre manejo da insulina, dieta e exercícios.

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. O tratamento com injetáveis são parte de um dos pilares do tratamento

do diabetes. De nada adiantam tratamentos com fármacos e dispositivos com alta tecnologia, se as pessoas com DM não os incorporam de maneira adequada no seu dia a dia.<sup>4</sup>

Educar para o autocuidado e manejo da terapia com insulina requer considerar as características únicas e peculiaridades da criança, adolescente, adulto, idoso e gestante. Além disso, devem-se considerar o impacto e o momento emocional de cada pessoa em relação à terapia com insulina. Todos devem ser encorajados a expressarem seus sentimentos sobre aplicar insulina, principalmente os medos, frustrações e todos os tipos de dificuldades.<sup>3-6</sup>

Estratégias para diminuir a dor e desconfortos nas aplicações colaboram com a adesão ao tratamento. Aplicações mais confortáveis incluem:

- Usar agulhas mais curtas, com 4, 5 e 6 mm de comprimento;
- Usar caneta e agulha com 4 mm de comprimento e alto fluxo;
- Usar uma “porta de injeção”, como o i-Port;
- Retirar da geladeira insulinas que estão em uso, entre 15 e 30 minutos, antes da aplicação;
- Certificar-se que a pele está seca após higienizar com álcool 70%, antes da aplicação;
- Aplicar no subcutâneo, nas regiões recomendadas para aplicação;
- Inserir a agulha na pele com movimento suave e único. Mesmo cuidado para retirar após aplicação;
- Dividir em duas aplicações doses altas de insulina. Conversar com o prescritor;
- Usar técnicas de distração para crianças pequenas;
- Não reusar agulhas.

Em caso de dor aguda durante a injeção, a agulha pode ter tocado uma terminação nervosa, não causará dano maior.<sup>3,5,6</sup>

No processo educativo, o profissional deve evitar termos desatualizados, incorretos e de dupla interpretação, sem cometer 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; demonstrar a prega como se estivesse beliscando com muita intensidade; soltá-la antes de injetar toda a insulina. Nesses casos a perda de insulina prejudica a aplicação da dose correta, entre outros problemas;
- Ao mostrar como aplicar a insulina, pressionar o êmbolo da seringa ou o botão injetor da caneta antes de introdu-



zir a agulha no tecido subcutâneo: com isso, haverá perda de insulina, sendo a dose aplicada menor,<sup>3,5</sup> 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;<sup>3,5</sup>
- Dizer para pessoas com DM2 “se não melhorar seu controle, vai entrar na insulina” ou “cuide-se melhor, senão vamos colocar você na agulha, para aplicar insulina”, associando o tratamento com insulina como forma de punição ou ameaça. É importante que as pessoas entendam a progressão do diabetes tipo 2, que a insulino terapia é uma parte integrante do tratamento, e não uma falha no cuidado.<sup>3,5</sup>

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, introduzir a prescrição médica e de enfermagem em sistema informatizado, conduzir educa-

ção continuada dos profissionais e, no caso da enfermagem, incluir, também, dupla checagem no preparo e na aplicação da insulina.<sup>4,7,8</sup> A educação do paciente e o preparo para a alta hospitalar devem iniciar-se no momento da internação.

Segundo boletim de 2015 (p. 1) do ISMP (Brasil):<sup>7</sup>

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 e a falta de conhecimento dos profissionais aumentam a possibilidade de ocorrência de erros.<sup>7</sup>

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 2017<sup>8</sup> e Rede Latinoamericana para El Uso Seguro de Medicamentos de 2017,<sup>9</sup> que apresentam a insulina como uma das medicações mais envolvidas em erros nas diversas etapas de utilização.

**Quadro 1.** Exemplos de erros na prescrição, preparo e aplicação da insulina.

Erros	Riscos associados	Práticas seguras
<p><b>Uso de abreviaturas e de símbolos na prescrição de insulina</b></p> <p>1 - Prescrição de 5 U de insulina lispro foi erroneamente interpretada como “50 unidades”. O paciente apresentou parada cardiorrespiratória.</p> <p>2 - 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"> <li>- Confusão na interpretação da abreviatura U (unidades), lida como número 0.</li> <li>- Confusão na interpretação do símbolo +, lido como número 4.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não utilizar abreviaturas U ou UI nas prescrições; escrever “unidades”.</li> <li>- Não utilizar o símbolo + nas prescrições; optar pelas palavras “mais” ou “e”.</li> <li>- Não utilizar o número “0” após a vírgula.</li> <li>- Adotar prescrição digitada e informatizada.</li> <li>- Treinar a equipe de saúde continuamente.</li> <li>- Instituir protocolos.</li> <li>- Realizar dupla checagem.</li> </ul>
<p><b>Uso de seringa graduada em mL</b></p> <p>Prescrição de 6,8 unidades de insulina R. Enfermeira aspirou 0,68 mL de insulina regular usando uma seringa de 1 mL. O paciente apresentou hipoglicemia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilizar seringa graduada em mL, não destinada ao preparo de insulina.</li> <li>- Desconhecer diferenças entre as escalas de graduação das seringas.</li> <li>- Desconhecer os riscos de aplicação IM, usando agulha com 13 mm de comprimento.</li> <li>- Desconhecer ou ser negligente com a prática de dupla checagem para medicamentos de alto risco.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não usar seringa graduada em mL para preparar insulina.</li> <li>- Usar seringa de insulina com agulha curta.</li> <li>- Capacitar a equipe de enfermagem sobre a técnica para preparar insulina.</li> <li>- Diferenciar e sinalizar os locais de armazenamento das seringas com 1 mL, graduadas em mL, das seringas de insulina.</li> <li>- Evitar prescrição de doses fracionadas, em enfermaria.</li> <li>- Realizar dupla checagem.</li> </ul>
<p><b>Não homogeneização de suspensões de insulina</b></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"> <li>- Alterar a concentração da insulina NPH, para não homogeneizar.</li> <li>- Desconhecer a importância de homogeneizar as suspensões de insulina.</li> <li>- Desconhecer os riscos para hipoglicemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientar a equipe de enfermagem sobre a importância da homogeneização de suspensão de insulina, capacitando-a nessa técnica.</li> <li>- Instituir protocolos técnicos, e rotina de dupla checagem para medicamentos de alto risco.</li> </ul>

Erros	Riscos associados	Práticas seguras
<p><b>Intervalo inadequado entre a administração de insulina e a refeição</b></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"> <li>- Administrar análogo de insulina rápida em horário não condizente com o horário de refeição do paciente.</li> <li>- Desconhecer tempo de ação das insulinas.</li> <li>- Desconhecer os riscos para hipoglicemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dizer “aplicar” ou “injetar” insulina.</li> <li>- Orientar o paciente sobre o tempo de ação das insulinas prescritas e horário adequado para aplicação.</li> <li>- Conhecer e considerar os horários usuais de refeição, entre outras rotinas do paciente.</li> <li>- Realizar educação continuada.</li> </ul>
<p><b>Manter a agulha da caneta após o uso</b></p> <p>Após aplicar insulina análoga rápida em uma criança com 6 anos de idade. O responsável manteve a agulha na caneta para as próximas aplicações. A criança começou a apresentar hiperglicemias inexplicáveis; a insulina terminou antes do prazo previsto.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desconhecer que a agulha da caneta é dupla, pode entrar ar no refil e vaziar insulina.</li> <li>- Desconhecer que bolhas de ar interferem na dose de insulina injetada.</li> <li>- Desconhecer os riscos do reúso de agulhas.</li> <li>- Desperdício de insulina e descontrole glicêmico.</li> </ul>	<p>Orientar profissionais e pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retirar a agulha da caneta imediatamente após o uso.</li> <li>- Riscos de manter agulha na caneta após o uso.</li> <li>- Riscos do reúso de agulhas.</li> <li>- Prevenir desperdício de insulina e erros de dose.</li> <li>- Reconhecer sinais e sintomas de hipoglicemia e hiperglicemia.</li> </ul>
<p><b>Administração de insulina em volume errado</b></p> <p>Médico prescreveu insulina NPH pela manhã e à noite. Ao preparar uma das doses, o paciente observou que havia um espaço extra na conexão da agulha com a seringa 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"> <li>- Usar seringa de insulina com agulha removível.</li> <li>- Administrar volume superior ao prescrito devido à falta de conhecimento sobre o dispositivo utilizado.</li> <li>- Desconhecer os riscos para hipoglicemia.</li> <li>- Erro de dose e descontrole glicêmico.</li> </ul>	<p>Conscientizar profissionais e pacientes sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Riscos do uso de seringa de insulina com agulha removível e uso de agulhas longas.</li> <li>- Uso de seringa de insulina com agulha fixa e curta.</li> <li>- Características dos dispositivos e técnica para preparo e aplicação de insulina.</li> <li>- Risco de hipoglicemia ou hiperglicemia se preparo incorreto da insulina.</li> </ul>
<p><b>Armazenamento de insulina e outros injetáveis</b></p> <p>1. Insulina em uso armazenada sem a data de abertura.</p> <p>2. Armazenamento de insulinas e heparinas em setores próximos;</p> <p>3. Armazenamento de insulinas e vacinas no mesmo setor da geladeira.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ignorar as recomendações dos protocolos, inexistência deles.</li> <li>- Similaridade de embalagens.</li> <li>- Distração.</li> <li>- Falta de sistemas de alerta e inexperiência profissional.</li> <li>- Descontrole glicêmico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estabelecer protocolo para armazenamento, conservação e transporte das insulinas e vacinas.</li> <li>- Anotar data de início de uso das insulinas.</li> <li>- Estabelecer procedimentos para rotulagem e armazenamento diferenciado para insulina heparina e vacinas.</li> <li>- Instituir alertas visuais e processos de controle.</li> <li>- Realizar educação continuada da equipe.</li> <li>- Ter protocolos para orientação do paciente.</li> </ul>

SC: subcutânea; NPH: protamina neutra Hagedorn.

Adaptado de Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos, 2012,<sup>8</sup> e Rede Latinoamericana para El Uso Seguro de Medicamentos - recomendações para o uso seguro de insulinas, 2017.<sup>9</sup>

## 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).<sup>10</sup>

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.<sup>3-5</sup> 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;<sup>3,5</sup> isso pode ser grave, principalmente em crianças, dependendo do tipo de insulina aplicada.

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.<sup>3-5,10,11</sup> Massagear o local de aplicação antes ou depois de injetar a insulina pode acelerar a sua absorção.<sup>5,10</sup> 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.<sup>5,10</sup> Finalmente, ressalta-se que a absorção irregular de insulina está associada a injeções em regiões com lipo-hipertrofia.<sup>3-6,11,12</sup>

## Homogeneização das suspensões de insulina

As suspensões de insulina (proteína 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.<sup>3,5,6,10,11</sup> A homogeneização inadequada pode alterar a concentração de insulina, levando a respostas clínicas imprevisíveis.<sup>3,5</sup>

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, dificultando o preparo da insulina.<sup>3,5,6,10,11</sup>

## 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).<sup>10</sup> 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.<sup>5,10</sup>

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.<sup>10</sup> 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.<sup>3,5,6,10,11</sup>

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.<sup>3,5,10</sup> 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.<sup>10</sup> Em deslocamentos, independentemente da forma e do tempo, a insulina sempre deve ser transportada em bagagem de mão.<sup>10,13</sup>

**Tabela 1.** Conservação da insulina.\*

Apresentação da insulina	Temperatura	Validade
<b>Insulina lacrada</b>	Sob refrigeração, entre 2 e 8°C	2 a 3 anos a partir da data de fabricação
<b>Insulina em uso</b> - 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
<b>Insulina em uso</b> - 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.

Adaptada de Grossi SAA; Pascal PMI; 2009.<sup>10</sup>

## Dispositivos para aplicação de insulina

### Seringas

Apesar dos avanços tecnológicos referentes aos dispositivos para aplicar insulina, a seringa ainda é o dispositivo mais utilizado no Brasil. As seringas de insulina possuem escala de graduação em unidades adequadas à concentração de insulina U100 disponíveis no Brasil, por isso também são identificadas como seringas U100.<sup>10</sup>

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 unidade internacional (UI).

Existem seringas com agulha fixa e com agulha removível. A seringa com agulha fixa 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.<sup>10,12</sup>

Seringas com agulha fixa não têm espaço residual. É possível, ainda, associar dois tipos de insulina na mesma seringa, algo comum na prática clínica.<sup>3,5,10</sup> As agulhas são fixas no corpo da seringa, são finas e têm opções com 6, 8 e 12,7 mm de comprimento. A melhor opção de agulha é a de 6 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 tem risco elevado de atingir o músculo e causar hipoglicemia,<sup>10</sup> além de possuir 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.<sup>10</sup> Não existe, portanto, justificativa médica para o uso de seringas com agulha removível na autoaplicação de insulina.<sup>3,5</sup>

Os profissionais de saúde devem usar seringa com agulha fixa e dispositivo de segurança para aplicar insulina. As melhores opções são aquelas com escala de graduação de 1 em 1 unidade e agulha com 6 mm de comprimento, que, além de prevenir acidentes, registram com precisão doses pares e ímpares e previnem aplicação no músculo.<sup>3,5</sup>

As seringas são de uso individual e único, devendo ser descartadas após o primeiro uso.<sup>3,5,10,11,13,14</sup>

Em alguns países, existem insulinas com concentração U40, U200 e U500, para uso com seringas. Atenção especial deve ser dada para o uso de seringas apropriada para essas considerações.<sup>3,5</sup>

## Canetas

As canetas para aplicar insulina têm se tornado uma opção popular nos últimos anos. Fabricantes de insulina têm investido em lançamentos de insulinas para uso exclusivo em canetas.

Existem canetas recarregáveis e descartáveis. A caneta recarregável é para uso com insulina U100, com refil de 3 mL. 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.<sup>3,5,6,11,12</sup>

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.

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, além de agulhas com alto fluxo (paredes mais finas). A melhor opção de agulha para caneta é aquela com 4 mm de comprimento e alto fluxo. Essas vantagens proporcionam maior aceitação social e boa adesão ao tratamento, colaborando para o melhor controle glicêmico.

Em 2019, o Sistema Único de Saúde (SUS) iniciou a dispensação de caneta de insulina descartável, uma grande conquista para o tratamento com insulina no Brasil. *Vide*, mais adiante, sobre insulinas e insumos para cadastrados no SUS.

## 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.<sup>3,5</sup>

As agulhas mais curtas, com 4, 5 e 6 mm de comprimento, são mais seguras, mais bem toleradas, menos dolorosas e indicadas para todas as pessoas.<sup>3,5,6</sup>

A agulha mais curta para uso em caneta tem 4 mm de comprimento, e a menor agulha da seringa hoje tem 6 mm de comprimento.<sup>3,5</sup>

As recomendações atuais sobre o uso de agulhas mais curtas estão embasadas em alguns trabalhos. Estudo de Lo Presti *et al.*,<sup>15</sup> 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 idade igual ou menor que 6 anos, devem-se usar agulha com 4 mm de comprimento e prega subcutânea.<sup>15</sup> Por sua vez, estudo de Gibney *et al.*<sup>16</sup> 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.<sup>16</sup> Já o trabalho de Hirsch *et al.*,<sup>17</sup> 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.<sup>17</sup>

Adolescentes e adultos com escassez de tecido subcutâneo nas regiões recomendadas para aplicação devem usar utilizar a agulha com 4 mm de comprimento e realizar prega subcutânea.<sup>3,5,6</sup>

Pessoas com tremores ou outros problemas que as tornam incapazes de manter a caneta e agulha com 4 mm podem precisar de ajuda na aplicação ou utilizar agulhas com comprimento maior para autoaplicação.<sup>3,5,6</sup>

Agulhas para canetas de alto fluxo (com paredes extrafinas) têm se mostrado apropriadas para todas as pessoas. Melhoram a experiência de injeção com caneta, aumentam o fluxo de insulina, reduzem a força necessária para empurrar o botão injetor da caneta, reduzem o tempo para injetar a insulina e melhoram a confiança com que a insulina foi totalmente injetada.<sup>3,6</sup> No entanto, como acontece com qualquer agulha, a atenção para evitar a curvatura da agulha é sempre necessária.

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

Agulha (comprimento em mm)	Indicação	Prega subcutânea	Ângulo de inserção da agulha	Observações importantes
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 recomendados para aplicação e cuidados com a pele

Os locais recomendados para aplicação de insulina são aqueles afastados de articulações, ossos, grandes vasos sanguíneos e nervos, devendo ser de fácil acesso para possibilitar a autoaplicação. São eles:<sup>3,5,6,10,12</sup>

- 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 distância de três a quatro dedos da cicatriz umbilical.

Atenção: considerar dedos de quem está recebendo a insulina.

Durante a gravidez, no primeiro e segundo trimestres, o abdômen pode ser considerado um local seguro para aplicar insulina, mas as gestantes devem estar seguras de que não é necessária nenhuma mudança no local ou na técnica de aplicação. Devido ao afinamento do tecido subcutâneo em virtude da expansão uterina, gestantes devem usar caneta e agulha com 4 mm de comprimento, a prega subcutânea e o ângulo de 45° devem ser considerados nas aplicações. No terceiro trimestre de gravidez não é recomendado aplicar no abdômen.<sup>3,5,6</sup> Esses cuidados evitam riscos de lesão uterina, desconforto, perda de insulina após a injeção e descontrolado glicêmico.

O local da injeção deve estar limpo e seco. A limpeza com álcool a 70% é necessária em ambientes institucionais, como os serviços de saúde, creches e lares para idosos. Se o álcool for usado, a pele deverá secar completamente antes de a injeção ser realizada.<sup>3,5,6</sup>

As injeções devem ser ministradas em tecido subcutâneo saudável, evitando-se locais com lipodistrofia, inflamação, edema, ulceração, ferida, infecção, cicatriz ou com fistula.

Portanto, deve ser rigorosamente inspecionado antes de cada injeção.<sup>3,5,13,14</sup>

Não deve ser feita injeção através da roupa, pois não é possível inspecionar o local de antemão, fazer a prega subcutânea e ter garantia de que a agulha chegará ao tecido subcutâneo.

### 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 descontrolado glicêmico. Se realizado de maneira indiscriminada, entretanto, causa variabilidade importante na absorção de insulina, dificultando o controle glicêmico.<sup>3,5,6,10-12</sup>

Desde o início da terapia com insulina, os profissionais da saúde e educadores em diabetes devem abordar a importância do rodízio dos pontos de aplicação e propor um esquema de rodízio que seja de fácil execução e adequado à rotina diária.<sup>3,5,6,10-12</sup> 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.<sup>14</sup> 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;<sup>10,12</sup>
- 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;<sup>10,12</sup>
- Após aplicar a insulina em determinado ponto, indica-se evitá-lo durante 14 dias, tempo necessário de cicatrização, prevenindo-se, também, a lipo-hipertrofia.<sup>5,6,10,12</sup>

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.<sup>1</sup> Para múltiplas



aplicações diárias, entretanto, essa recomendação não é facilmente executada, considerando-se os cuidados quanto ao planejamento do rodízio.<sup>4</sup>

O profissional de saúde deve avaliar o esquema de rodízio a cada consulta e ajustá-lo de acordo com a necessidade e conforme a terapia avança. O rodízio apropriado e consistente dos pontos de aplicação colabora para proteger e manter o tecido subcutâneo normal.<sup>3,5,6,10-12</sup>

## Lipodistrofia, prevenção e controle da lipo-hipertrofia (LH)

Lipodistrofia é uma alteração no tecido subcutâneo, nos locais utilizados para aplicar insulina, sendo as suas principais manifestações a lipoatrofia e a lipo-hipertrofia. Nesta 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.<sup>3,5,6,10-12</sup>

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.<sup>3,5</sup> Blanco *et al.*<sup>18</sup> concluíram que existe correlação significativa entre a presença de lipo-hipertrofia, a não realização (ou a realização incorreta) de rodízio e o reúso de agulhas. A lipo-hipertrofia também foi associada a reutilização de agulhas, havendo risco significativamente maior quando do uso por mais de cinco vezes.<sup>18</sup>

A detecção de lipo-hipertrofia exige tanto inspeção como palpação dos locais de aplicação, uma vez que, no início, algumas 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.<sup>3,6,10,11</sup>

A absorção de insulina injetada em locais com lipo-hipertrofia é imprevisível, podendo causar hiperglicemias, hipoglicemias inexplicáveis e maior variabilidade glicêmica.<sup>3,5,6</sup> Em locais com lipo-hipertrofia, a sensibilidade à dor pode diminuir significativamente, o que leva alguns indivíduos ao reúso 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.<sup>3,5,6,10-12</sup> 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.<sup>3,5</sup>

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 reúso de agulhas.<sup>3,5,6,10-12</sup>

Já na lipoatrofia, outro tipo de lipodistrofia, ocorre perda gradual de tecido subcutâneo nos locais de aplicação de insulina, formando depressões desiguais e bem demarcadas

na pele. Seu mecanismo não está bem esclarecido, podendo envolver autoimunidade ou inflamação local.<sup>3,5,6</sup>

## 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. Procede-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 intramuscular (IM).<sup>3,5,6,11,12</sup>

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. A prega subcutânea deve ser mantida durante toda a injeção da insulina. Portanto, após realizar a pinça, deve-se introduzir a agulha usando ângulo recomendado, injetar a insulina, manter a agulha no subcutâneo por alguns segundos, em seguida retirar a agulha e desfazer a prega subcutânea.<sup>3,5,6,10,12</sup>

Conforme estudos em combinação com prática clínica, o procedimento que envolve a prega subcutânea diminui o risco de injeção IM e reduz os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c).<sup>3,5</sup> 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.<sup>15,16</sup> Para crianças com menos de 6 anos, indica-se a realização de prega subcutânea mesmo com agulhas de 4 e 5 mm de comprimento.<sup>15</sup> Em gestantes a prega subcutânea deve ser considerada independente do comprimento da agulha que será usada. Preferencialmente usar agulhas com 4 mm de comprimento.<sup>3,5,6</sup>

## Ângulo de aplicação

O ângulo de inserção da agulha em relação à pele 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, o comprimento da agulha que será usada e a espessura do tecido subcutâneo no local escolhido para a injeção.

Em agulhas com 4 ou 5 mm de comprimento, recomenda-se ângulo de 90°. <sup>3,15,16</sup> Em agulhas com 6 ou 8 mm de comprimento, o ângulo pode variar entre 45° e 90° para adultos, de acordo com a quantidade de tecido subcutâneo no local da injeção, e de 45° para crianças e adolescentes.<sup>15</sup> Em agulhas com mais de 8 mm de comprimento, por fim, o ângulo indicado é de 45°, independentemente da quantidade de tecido subcutâneo em adultos, não sendo indicadas para crianças e adolescentes.<sup>15,16</sup>

Para mulheres que realizavam aplicações no abdome e continuaram essa prática após engravidar, indicam-se cuidadosa avaliação do local e o comprimento da agulha que será usada, a fim de estabelecer o ângulo de aplicação. Sempre realizar ângulo de 45° quando a agulha for maior que 5 mm de comprimen-

to, além do uso de prega subcutânea. A partir do último trimestre de gravidez, não se deve realizar injeção no abdome.<sup>3,6</sup>

## 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.<sup>3,5</sup> 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:<sup>3,5,10</sup>

- 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.<sup>3,5,10,13,14</sup>

No caso da seringa, recomenda-se manter o êmbolo pressionado e a agulha no tecido subcutâneo por, no mínimo, 5 segundos. Com relação à caneta, aconselha-se manter o botão injetor pressionado e a agulha no tecido subcutâneo por, no mínimo, 10 segundos. Após esse período, manter o botão injetor pressionado até retirada total da agulha do subcutâneo, para prevenir refluxo de sangue para o interior do refil ou reservatório com insulina.<sup>3,5,6,11</sup>

O tempo de manutenção da agulha no tecido subcutâneo deve ser revisto sempre que houver saída de insulina após a injeção na ponta da agulha e/ou local da aplicação. Deve-se considerar falha na técnica de aplicação e o volume de insulina injetada. Também deverá ser revisto em caso de alteração na dose de insulina prescrita.

Utilizar agulhas com tecnologia de parede extrafina (diâmetro interno maior) e dividir doses altas de insulina para reduzir o volume por aplicação são soluções eficazes para perdas de insulina no local de aplicação e agulha após injeção.<sup>3,5,6,11</sup>

## 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%.<sup>10</sup> 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.<sup>6,10</sup> 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.<sup>6,10</sup>

## Etapas do preparo de um tipo de insulina na seringa<sup>10,12</sup>

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 a 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<sup>10,12</sup>

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<sup>10,12</sup>

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.<sup>3,5,6,10,12</sup>

Após registrar a dose, o botão injetor só deve ser tocado quando a agulha estiver totalmente inserida no tecido subcutâneo.<sup>3,5,6</sup> 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. Em seguida, 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.<sup>3,5,6,11</sup>

Avaliar o tipo de ângulo e a necessidade da prega subcutânea.

Recomenda-se descartar a agulha imediatamente após o uso, para impedir a entrada de ar no refil e a saída de insulina.<sup>3,5,6,10-12</sup> 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<sup>10,12</sup>

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 e desfazer a prega subcutânea; 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.

## Canetas descartáveis preenchidas com agonistas do GLP-1 e insulinas associadas com agonistas do GLP-1

As pessoas que fazem o tratamento do diabetes com terapias injetáveis subcutâneas, com agonistas dos receptores do GLP-1 e insulinas associadas com agonistas receptores do GLP-1, disponíveis em canetas descartáveis preenchidas, devem seguir as recomendações estabelecidas para aplicar insulina com relação ao uso de agulhas curtas, à escolha do local e ao rodízio do local de aplicação, assim como a técnica de preparo e aplicação com caneta e descarte.<sup>5,6</sup>

## 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 (lispro, asparte e glulisina), por meio de pré-programação individualizada, e proporciona tanto liberação contínua de insulina, chamada basal, como liberação de insulina *bolus* de uso prandial ou para eventuais correções de hiperglicemia.<sup>19,20</sup>

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, a cânula, que é fina e flexível. Uma agulha-guia 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.<sup>20</sup> Na prática, o uso de cânula com 6 mm exige rigorosa observação do perfil glicêmico, se alta 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 é o tecido subcutâneo. O ângulo de inserção da cânula será de 90°, 45° ou 30°, dependendo do comprimento da cânula. A maioria dos conjuntos de infusão possui aplicador próprio que garante a inserção no ângulo correto.<sup>20</sup> Para cânulas com 6, 8, 9 e 10 mm de comprimento, o ângulo recomendado é de 90°; para cânulas com 13 e 17 mm de comprimento, o ângulo deve ser de 30° ou 45°.<sup>3,6</sup> 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; o uso da prega subcutânea ou do aplicador é indicado.

Pessoas magras, musculosas ou ativas e com alta probabilidade de a cânula ser desalojada podem se beneficiar com o uso de agulhas um pouco maiores e inserção com ângulo entre 30° ou 45°.<sup>3,6</sup>

## 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.<sup>20</sup>

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.<sup>3,13</sup>

## 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.<sup>3,6,20</sup> 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 inserção da cânula. Os profissionais devem avaliar frequentemente as regiões de infusão em relação à presença de lipo-hipertrofia. Havendo suspeita da presença de lipo-hipertrofia, o usuário deve ser instruído a não realizar infusões nas áreas lesionadas e inserir a cânula no tecido saudável.<sup>3,6</sup>

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.<sup>3,6</sup> 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.<sup>3,6</sup>

Deve-se suspeitar de oclusão silenciosa ou interrupção do fluxo de insulina no usuário de bomba que apresente variabilidade glicêmica inexplicável, hiperglicemia inexplicável ou hipoglicemia/hiperglicemia frequentes. Nesses casos, considerar a troca do conjunto de infusão.<sup>3,13</sup>

## Cuidados especiais com SICI

Desconectar a bomba para banho, nadar, etc. Recomenda-se ficar sem a bomba no máximo 2 horas. Após esse período é necessário monitorar a glicose, com maior frequência, e realizar *bolus* de correção, se necessário. Isso dependerá da atividade que está sendo feita. Existem bombas mais modernas, que são à prova d'água por 24 horas. Para atividades de impacto/contato, a recomendação é retirar a bomba e respeitar o tempo máximo, para prevenir a cetoacidose.

Para viagens nacionais e internacionais, recomenda-se que o usuário tenha prescrição médica, no idioma do país de destino ou em inglês, relatando que é usuário da terapia. Deve levar 50% a mais insulina e insumos do que irá precisar, e o mais importante: ter um *kit* de emergência com seringa ou caneta e agulhas para canetas e insulinas prescrita pelo médico para basal/*bolus*, para o caso de problemas ou impossibilidade de usar a bomba. Além disso, nos aeroportos nacionais a bomba pode passar pelo detector de metais e não pode passar pelo raio-X; nos aeroportos internacionais, a bomba não deve passar pelo *scanner*, e o usuário deve passar pela revista manual.

## Descarte dos resíduos gerados no tratamento do diabetes

No tratamento do diabetes, os medicamentos e dispositivos usados para os injetáveis, e os dispositivos e materiais usados para realizar a monitorização da glicose 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.<sup>21</sup> 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 a 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.<sup>21</sup> Canetas recarregáveis, sem o refil de insulina, 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.<sup>21</sup> 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);<sup>22</sup> na Resolução nº 358, de 29 de abril de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA);<sup>23</sup> 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.<sup>24</sup>

Os resíduos gerados no domicílio representam um grande desafio para os gestores públicos de vários seguimentos, para criar e implantar legislações e políticas públicas que colaborem com o gerenciamento correto desses resíduos.

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 de insulina e agulhas para canetas não é uma prática adequada e recomendada pelos profissionais de saúde.<sup>3,5,6,10</sup> 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 alterações no bisel da cânula, bloqueio do fluxo na agulha devido à cristalização da insulina, desconforto e dor durante a aplicação devido a traumatismos, lipo-hipertrofia, descontrole glicêmico, desperdício de insulina com a agulha na caneta e risco de quebra da agulha durante a injeção.<sup>3,5,6,10-12</sup>

A agulha usada na caneta deve ser descartada imediatamente após o uso. Isso impede a entrada de ar (ou outros contaminantes) no refil ou reservatório de insulina, bem como saída de insulina, fatores que podem afetar a concentração da insulina (NPH e pré-misturas) e a precisão das doses posteriores.<sup>3,5,6,10-12</sup>

Na seringa, com o reúso, a escala de graduação desaparece,<sup>6,10</sup> o que provoca os seguintes riscos: 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.<sup>3,5,6,10-12</sup>

O estudo russo de Misnikova *et al.*,<sup>25</sup> inspirados 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.<sup>25</sup>

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.<sup>3,6</sup>

Embora bases legais definam seringas e agulhas como produtos de uso único, o Caderno de Atenção Básica nº 36,<sup>26</sup> 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.<sup>26</sup> 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 e o uso 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.<sup>27</sup> As bases legais que definem seringas e agulhas como produtos de uso único são: Resolução RE nº 2.605,<sup>28</sup> de 11 de agosto de 2006, da Anvisa, que lista produtos de uso único em geral; Resolução RDC nº 156,<sup>29</sup> 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; NBR ISO 8537,<sup>30</sup> da Associação Brasileira de Normas Técnicas, que determina a impressão de símbolo referente a “uso único” no corpo da seringa de insulina; e a Portaria nº 503, de 29 de dezembro de 2011, do Inmetro, que preconiza requisitos de avaliação da conformidade para seringas hipodérmicas estéreis de uso único.<sup>31</sup> As características de fabricação e esterilidade de seringas e agulhas são, portanto, garantidas apenas no primeiro uso.<sup>28-31</sup> 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.<sup>32</sup>

A Norma Regulamentadora de Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde (NR 32)<sup>24</sup> 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 32<sup>33</sup> determina que o empregador deve elaborar e implementar o 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.<sup>24,33</sup> Assim, nos serviços de saúde, o profissional deve utilizar seringa de insulina, agulha para caneta e lancetas com dispositivo de segurança.<sup>24,33</sup> O descarte imediatamente após o uso de perfurocortantes é de responsabilidade do profissional que utilizou e deve ser feito em coletor apropriado para perfurocortantes.<sup>24</sup>

Os dispositivos para injeção e teste de glicose com mecanismos de segurança devem ser considerados como primeira esco-

lha pelos profissionais de saúde. As agulhas para canetas, seringas de insulina e lancetas devem ter mecanismos de proteção em todas as extremidades com perfurocortantes do dispositivo.<sup>3,24</sup>

Instituições de saúde onde as canetas de insulina são utilizadas devem seguir a política rigorosa de “um paciente/uma caneta”, que deve ser usada somente com agulha para caneta com dispositivo de segurança.<sup>3,24</sup>

Os profissionais de saúde devem estar envolvidos nos testes e na escolha dos dispositivos utilizados nas instituições de saúde.<sup>3</sup> Existem disponíveis no mercado diversos tipos de seringas de insulina e lancetas com diferentes tipos de dispositivos de segurança.

Segundo Rapparini e Reinhardt,<sup>32</sup> 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.<sup>32</sup> 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 (*hepatites C virus*, HCV) e da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV), podendo estar envolvidos na transmissão de outras dezenas de patógenos.<sup>32</sup> Estudos têm sugerido possível associação entre infecção pelo HCV e DM2, relatando prevalência elevada de infecção pelo HCV na população com diabetes tipo 2. Parolin *et al.*,<sup>34</sup> 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 estes últimos não constituem uma população sabidamente com diabetes.<sup>34</sup>

A todo trabalhador dos serviços de saúde deve ser fornecido, gratuitamente, programa de imunização ativa contra tétano, difteria, hepatite B e os estabelecidos no Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO).<sup>24</sup>

Publicação de Strauss e WISE Consensus Group<sup>35</sup> 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.<sup>35</sup>

Campanhas de conscientização sobre os riscos causados por perfurocortantes devem ser regularmente realizadas e incluir todos os profissionais que tenham contato potencial com materiais médicos perfurocortantes. Não é raro observar profissionais recolocando o protetor da agulha após o uso.

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 higienização e para os pacientes, reduzindo acidentes e custos dos serviços de saúde, e ainda com benefícios para o meio ambiente.

## Insulinas e insumos para cadastrados no Sistema Único de Saúde (SUS)

Desde 2006, a assistência às pessoas com diabetes através do SUS vem evoluindo e, a partir de 2017, muitas conquistas, como seguem: dispensação de canetas descartáveis preenchidas com insulinas NPH e regular, análogos de insulinas rápida e prolongada em canetas descartáveis e agulha curta para canetas. A seguir, um breve resumo das legislações.<sup>36-42</sup>

Com a dispensação dos análogos de insulina rápida e prolongada, canetas descartáveis, agulha com 4 mm de comprimento e protocolos, o Ministério da Saúde, instituições médicas, de ensino, associações para pessoas com DM, e todos os profissionais envolvidos com o tratamento do diabetes, desejam: maior adesão ao tratamento com insulina e melhora no controle glicêmico das pessoas com DM1. Portanto, muito investimento em educação precisa acontecer para que se cumpra o que foi determinado em 2006, na Lei 11.347, aos indivíduos com diabetes inscritos em programas de educação para aqueles com diabetes.

### Quadro 2. Legislações para cadastrados no SUS – insulinas e insumos.

Lei Federal nº 11.347, <sup>36</sup> 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 <b>aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos.</b>
Portaria nº 2.583, <sup>37</sup> de 10 de outubro de 2007, <b>define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347</b> , de 2006, aos usuários portadores de diabetes <i>mellitus</i> . Insulinas: insulina humana NPH - suspensão injetável 100 UI/mL; e insulina humana regular - suspensão injetável 100 UI/mL. Insumos: seringas com agulha acoplada para aplicação de insulina; tiras reagentes de medida de glicemia e lancetas para punção digital. Ativa em todo o Brasil.
Portaria nº 11, <sup>38</sup> de 13 de março de 2017 da Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), <b>torna pública a decisão de incorporar a caneta descartável para injeção de insulina humana NPH e insulina humana regular, U100, no SUS.</b> Nota Técnica nº 204/2019 <sup>39</sup> – CGAFB/DAF/SCTIE/MS, informa sobre distribuição e critérios para dispensação das canetas de insulina NPH e regular e agulhas para canetas de insulina. Serão contemplados pacientes com <b>diabetes mellitus 1 na faixa etária menor ou igual a 15 anos; e pacientes com diabetes mellitus 1 na faixa etária maior ou igual a 60 anos.</b> Dispensação iniciada em julho/2019, em poucos municípios.
Portaria nº 10, <sup>40</sup> de 21 de fevereiro de 2017 da Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), <b>torna pública a incorporação da insulina análoga rápida para o tratamento da diabetes mellitus tipo 1 no SUS.</b> Após processo licitatório, definida e iniciada dispensação: <b>caneta descartável preenchida com insulina análoga rápida asparte U100; agulha descartável para caneta com 4 mm de comprimento.</b> Dispensação iniciada em julho/2019, em poucos municípios.
Portaria conjunta nº 8, <sup>41</sup> de 15 de março de 2018 – <b>Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do diabetes mellitus tipo 1.</b> Protocolo: contém o conceito de DM1, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação. Incorporados critérios de inclusão de pessoas com DM1 para tratamento com insulina análoga rápida. É de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.
Portaria nº 19, <sup>42</sup> de 27 de março de 2019, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), <b>torna pública a incorporação da insulina análoga prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 no SUS.</b> Com a dispensação das insulinas análogas de ação rápida e análogas de ação prolongada, o Ministério da Saúde, instituições e profissionais envolvidos com o tratamento do diabetes <i>mellitus</i> esperam melhor controle glicêmico das pessoas com DM1. Em tramitações.

## Dispositivo i-Port

A primeira versão do i-Port foi lançada em setembro de 2005, e a segunda versão em fevereiro de 2012, nos Estados Unidos e na Europa. No Brasil, o i-Port Advance® está sendo comercializado desde julho de 2019 pela empresa Medtronic.

O i-Port é um dispositivo médico, que atua como porta de entrada para injetar medicamentos no tecido subcutâneo. É um dispositivo descartável, pequeno, circular, discreto, do tamanho de uma moeda, que permanece na pele e uma cânula flexível no subcutâneo do usuário. É aplicado no tecido subcutâneo através de uma agulha-guia, que orienta uma cânula (tubo pequeno e flexível) sob a pele, que é removida após a inserção. No subcutâneo, fica apenas um tubo flexível.<sup>43</sup> Após aplicado no subcutâneo, a administração do fármaco pode ser realizada. É indicado

para adultos e crianças que necessitam de múltiplas injeções subcutâneas diárias de medicamentos prescritos por médicos, incluindo insulina.<sup>43</sup>

Os benefícios desse dispositivo incluem: redução no número de perfurações na pele várias vezes ao dia para apenas uma vez a cada três dias (acomoda até 75 injeções e pode ser usado por até 72 horas); pode ser usado durante atividades diárias normais, incluindo tomar banho ou nadar (não é necessário remover o dispositivo para essas atividades). Pode ser usado nos serviços de saúde e em domicílio.<sup>43</sup>

Estudos concluíram que o i-Port é um dispositivo seguro para uso de crianças e adultos com diabetes realizarem múltiplas aplicações de insulina,<sup>43</sup> e que pode colaborar com a adesão ao tratamento, aliviando barreiras que incluem ansiedade, medo da dor e preocupações sobre a capacidade de lidar com a terapia injetável para tratar o diabetes.<sup>43,44</sup>

## Injeções de insulina no i-Port Advance

Após inserido o i-Port, a insulina prescrita pode ser injetada com seringas ou canetas, e agulhas que devem ter entre 5 e 8 mm de comprimento (calibre entre 2G e 32G). Durante a injeção, a agulha (da seringa ou caneta) permanece acima da superfície da pele, enquanto a insulina é imediatamente entregue através da cânula flexível no tecido subcutâneo.<sup>43</sup>

Importante: não pode ser usada agulha com 4 mm de comprimento.

Estão disponíveis dois comprimentos de cânulas: 6 mm e 9 mm de comprimento. A inserção deve ser feita com ângulo de 90°. Os locais para inserção do dispositivo, cuidados com a pele e rodízio são os mesmos indicados para seringas, canetas e bomba de infusão de insulina. Antes de cada injeção, deve-se proceder à limpeza da parte externa do dispositivo, com álcool 70%, e usar uma seringa de insulina ou agulha para caneta nova.

A troca do i-Port deve ser feita após 75 injeções de insulina ou após 72 horas da inserção, o que vier primeiro.<sup>43</sup> O descarte deve ser feito em coletor apropriado para perfurocortantes e contaminante.

Importante: as insulinas e o dispositivo devem ser prescritos pelo médico. Não injetar vários tipos de insulina ao mesmo tempo.

Devem-se injetar primeiro as insulinas de ação rápida ou análoga de insulina rápida, e aguardar, no mínimo, 60 minutos para injetar insulinas de ação longa ou análoga de insulina longa.<sup>43</sup>

Para injetar outros fármacos usados no tratamento do diabetes, assim como para injetar insulina, o médico deve ser consultado para avaliar e prescrever. Não deve ser usado sem acompanhamento profissional.

## Aplicação de insulina em crianças e adolescentes

Crianças, adolescentes e pais, em geral, ficam muito ansiosos ao iniciar a terapia com insulina. Essa ansiedade, em geral, se relaciona às experiências precoces de dor nas imunizações, bem como às mensagens negativas da sociedade sobre injeções. Adicionalmente, os profissionais de saúde e os pais temem machucar as crianças e, com frequência, transmitem suas próprias ansiedades.<sup>5</sup>

Estratégias eficazes para diminuir o medo e a ansiedade incluem incentivar os pais e as crianças a realizarem a autoaplicação (sem usar insulina) com caneta, seringa ou ambas, e incentivar a criança com orientações pré-aplicação e fazer a aplicação nos pais, preferencialmente com o mesmo dispositivo das suas, sem insulina.<sup>5</sup> Crianças mais novas podem receber ajuda por meio de técnicas de distração, terapia com jogos ou outros brinquedos, hoje chamados de terapêuticos.<sup>3,5,6</sup> São exemplos fazer aplicação em um bicho, uma bola ou um boneco de material flexível e de fácil higienização; usar carrinhos para explicar o tempo de ação da insulina e a geladeira para demonstrar como e onde guardá-la etc. Por meio dessas vivências, gerenciar a ansiedade e o medo do desconhecido ficará mais fácil.

Na adolescência, o tratamento com insulina constitui um grande desafio para os profissionais, adolescentes e familiares,

por ser um período de transição complexo. Para os adolescentes, esse período é mais complicado em razão das exigências diárias do tratamento e das alterações fisiológicas que requerem ajustes constantes às necessidades de insulina. Além disso, fatores psicossociais, comuns na adolescência, dificultam a adesão ao gerenciamento do diabetes, o que, muitas vezes, ocasiona conflitos familiares.<sup>3-5</sup>

Os profissionais de saúde devem reconhecer que muitos adolescentes entram em conflito com questões sobre a terapia com insulina; a maioria, por exemplo, é relutante em aplicá-la em público. Há uma tendência maior, entre eles, a pular aplicações, em geral por simples esquecimento, embora, outras vezes, isso ocorra por pressão dos colegas, raiva, revolta etc. Alguns pulam as aplicações por associarem a insulina a ganho de peso, principalmente as meninas. Também podem provocar hipoglicemia – por exemplo, injetando mais insulina, para fazer correções com refrigerantes, lanches ou outras guloseimas ricas em carboidratos. Os profissionais de saúde devem estar conscientes dessas possíveis manobras dos jovens a fim de fazer intervenções educacionais. Uma hipótese é aumentar o senso de controle do adolescente, acordando com ele maior flexibilidade para as aplicações nos finais de semana e feriados.<sup>5</sup>

Nessa fase, a equipe de profissionais de saúde deve apoiar o adolescente e, sempre que necessário, intensificar o seu acompanhamento, visando evitar o descontrole glicêmico, orientando-o quanto aos riscos de negligência no tratamento com insulina e promovendo a manutenção da adesão. Do mesmo modo, a equipe deve apoiar os pais, incentivando-os a supervisionar e interferir o mínimo possível no tratamento do filho com a insulina.<sup>4,5</sup>

## Escola, férias, viagens

A monitorização da glicose e as aplicações de insulina devem ser gerenciadas constantemente, incluindo os períodos vividos na escola. Os pais, responsáveis e profissionais de saúde devem trabalhar juntos para fornecer aos sistemas escolares e prestadores de cuidados infantis informações necessárias para permitir que as crianças e os jovens com DM1 participem de forma plena e segura das experiências escolares, acampamentos e outras atividades.<sup>4</sup>

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. Nessas ocasiões, 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 a 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 preciso uma quantidade adicional de insulina e demais produtos.<sup>13</sup> Por fim, vale lembrar que a insulina sempre deve ser levada na bagagem de mão. Dados sobre conservação e validade encontram-se na Tabela 1.

## Autoaplicação

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 de iniciar o autocuidado o mais brevemente possível, mas seguindo alguns critérios.<sup>4,5</sup>

Follansbee<sup>14</sup> recomenda levar em conta o conhecimento da criança sobre o diabetes, o grau de desenvolvimento cognitivo, o desempenho no controle de atitudes relacionadas à doença e o ambiente familiar, para que se possa definir como e quando transferir a responsabilidade do autocuidado (monitorização e autoaplicação de insulina).<sup>14</sup> Segundo a autora, a transferência de responsabilidade dos pais para o filho deve ocorrer quando o jovem tem em torno de 12 anos de idade, mas os pais devem permanecer envolvidos na supervisão dos cuidados diários e no controle metabólico. Conclui-se, assim, que a instituição do autocuidado em menores deve abranger diversos fatores, sendo a idade meramente um guia.<sup>14</sup>

## 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 da prescrição, do preparo e da 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, e também de outros medicamentos injetáveis no tratamento do diabetes.

Uma vez seguidas as recomendações apresentadas neste capítulo, a aplicação de insulina será confortável, efetiva, e a adesão ao tratamento e o tão almejado controle glicêmico serão uma realidade.

### Quadro 3. 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
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: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S126-36.
- Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos potencialmente perigosos [Internet]. *Boletim ISMP*. 2019;8(1):3-8. [acesso em 30 julho 2019]. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/02/615-boletim-ismp-fevereiro-2019.pdf>.
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). ISMP Guidelines for Optimizing Safe Subcutaneous Insulin Use in Adults [internet]; 2017. [accessed 2019 jul 30]. Available from: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2017-11/ISMP138-Insulin%20Guideline-051517-2-WEB.pdf>



4. 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.
5. 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.
6. 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 jul 2019].
7. 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>.
8. 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>.
9. Red Latinoamericana para el uso seguro de medicamentos [Internet]. Recomendaciones para el uso seguro de insulinas. 2017; 3:1-9. [Accedido el 1 ago 2019]. Disponível em: [http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2017/06/IS\\_0004\\_17\\_Boletim\\_RED\\_Insulinas\\_RETIFICADO\\_2.pdf](http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2017/06/IS_0004_17_Boletim_RED_Insulinas_RETIFICADO_2.pdf)
10. 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. 2009:53-73.
11. American Association of Diabetes Educators. Teaching injection technique to people with diabetes [Internet]. [S.l.]; 2017. [accessed 2019 aug 6]. Available from: <https://www.diabeteseducator.org/docs/default-source/practice/practice-documents/practice-papers/teaching-injection-technique-to-people-with-diabetes.pdf?sfvrsn=0>
12. 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>.
13. Barone M. Tenho diabetes tipo 1, e agora? São Paulo: All Print; 2010. p. 56-8.
14. Follansbee DS. Assuming responsibility for diabetes management: what age? What price? *Diabetes Educ.* 1989;15(4):347-53.
15. Lo Presti D, Ingegnesi 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.
16. 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.
17. Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ et al. Comparative glycemetic 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.
18. 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.
19. Bruce WB. Protocolo de bombas: um guia de iniciação na terapia com bomba de insulina. [S.l.: s.n.]; 2010. p. 10-1.
20. American Association of Diabetes Educators. Insulin pump therapy: best practices in choosing and using infusion devices. [S.l.: s.n.]; 2011.
21. Oliveira MC, Pascali P. Descarte correto do lixo gerado no tratamento do diabetes [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira 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>.
22. Ministério da Saúde, Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC. *Diário Oficial da União.* 2004;306.
23. Brasil. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução CONAMA. *Diário Oficial da União.* 2005;358.
24. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. NR 32: segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde [Internet]. *Diário Oficial da União;* 11 nov 2005. [acesso em 26 set 2017]. Disponível em: <http://trabalho.gov.br/images/Documentos/SST/NR/NR32.pdf>.
25. 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.
26. 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.
27. Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo. Parecer COREN-SP CAT no 001/2010. Reutilização de seringas de insulina. São Paulo; 2010.
28. Brasil. Ministério da Saúde, Agencia 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.
29. Brasil. Ministério da Saúde, Agencia 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 da outras providências. Brasília, DF: *Diário Oficial da União;* 12 ago 2006.
30. Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR ISO 8537: seringas estéreis de uso único, com ou sem agulha, para insulina. Rio de Janeiro; 2006.
31. Brasil. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – INMETRO. Portaria n.º 503, de 29 de dezembro de 2011. Requisitos de avaliação da conformidade para seringas hipodérmicas estéreis de uso único [Internet]. Inmetro [acesso em 30 jul 2019]. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/legislacao/rtac/pdf/RTAC001777.pdf>
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, Rea 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.



36. Brasil. Lei Federal no 11.347, de 27 de setembro de 2006. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos e materiais necessários a sua aplicação e a monitoração da glicemia capilar aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 28 set 2006.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007. Define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347, de 2006, aos usuários portadores de diabetes mellitus. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 15 out 2007.
38. Brasil. Ministério da Saúde, Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 11, de 13 de março de 2017. Torna pública a decisão de incorporar caneta para injeção de insulina humana NPH e insulina humana regular no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 14 mar 2017.
39. Brasil. Ministério da Saúde. CGAFB/DAF/SCTIE/MS. Nota técnica nº 204/2019. Informa sobre distribuição e critérios para dispensação das canetas aplicadores de insulinas NPH e Regular e agulhas para caneta aplicadora. [internet]. [acesso em 24 jul 2019]. Disponível em: <http://saude.sc.gov.br/index.php/informacoes-gerais-documentos/vigilancia-em-saude/assistencia-farmaceutica/15525-nota-tecnica-n-204-2019-cgafb-daf-sctie-ms/file>
40. Brasil. Ministério da Saúde, Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 10, de 21 de fevereiro de 2017. Torna pública a decisão de incorporar insulina análoga de ação rápida para o tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 1, no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 22 de fev 2017.
41. Brasil. Ministério da Saúde, Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 8, de 15 de março de 2018. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabetes Mellito Tipo 1 [internet]. [acesso em 24 jul 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/15/Portaria-Conjunta-n8-Diabete-Melito-Tipo1-RETIFICADO.pdf>
42. Brasil. Ministério da Saúde, Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 19, de 27 de março de 2019. Torna pública a decisão de incorporar insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 29 de mar 2019.
43. Blevins T, Schwartz L S, Bode B, Aronoff S, Baker C. A Study Assessing an Injection Port for Administration of Insulin. *Diabetes Spectrum*. 2008; 36 (3):197-202.
44. Kruger F D; Rue L S; Estepa P. Recognition of and steps to mitigate anxiety and fear of pain in injectable diabetes treatment. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2015; 8: 49-56.

# 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.<sup>1</sup>

Somente no final da década de 1970 as bombas de insulina passaram a ser comercializadas, proporcionando forte entusiasmo no meio médico. Naquela mesma década, começaram a ser usadas em estudos como o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT),<sup>1,2</sup> 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.<sup>1</sup>

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.<sup>3</sup> Essa tecnologia é a que mais se aproxima da secreção fisiológica normal, proporcionando grande flexibilidade e adaptando-se ao estilo de vida de indivíduos com diabetes *mellitus* (DM).<sup>4</sup>

## Bombas de infusão de insulina

### Características da bomba

O SICI – ou bomba de infusão de insulina – é um dispositivo mecânico com comando eletrônico que 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.<sup>4</sup> Ele é composto por reservatório de insulina, cateter, cânula, conjunto de infusão (cateter + cânula) e baterias. O cateter e a cânula são feitos de material plástico flexível com diferentes comprimentos.

A maioria dos dispositivos ainda é formada, basicamente, por um reservatório preenchido com insulina de apenas um tipo (rápidas ou ultrarrápidas), operado por pilha e com um pequeno motor que movimenta um sistema rotatório que avança de acordo com uma programação prévia (secreção basal) ou no momento da liberação de *bolus*.<sup>5</sup>

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.<sup>4</sup> A cânula deve ser trocada a cada 2, 3 até 6 dias, e o conjunto completo de infusão, cateter + cânula, a cada 6 dias, a fim de evitar reações alérgicas, infecções no local de inserção ou obstruções. Alguns conjuntos vêm com o cateter e a cânula soldados ao reservatório, devendo ser trocados a cada 6 dias. O reservatório deve ser trocado tão logo acabe a insulina nele contida, e sua duração depende da quantidade de dose utilizada por cada indivíduo.

A maioria das bombas de insulina deve ser utilizada ao longo de 24 horas e desconectada durante o banho, pois não são à prova de água, exceto o modelo MiniMed® 640G.

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*), enquanto a Medtronic disponibiliza os modelos MiniMed Paradigm® Veo 754 e MiniMed® 640G. Os modelos comercializados atualmente são MiniMed® 640G e Accu-Chek® Spirit Combo. Os outros modelos ainda em uso, porém não mais comercializados, são Accu-Chek® Spirit, MiniMed 722 e MiniMed Paradigm® Veo 754. As bombas de insulina, como MiniMed 722, MiniMed Paradigm® Veo 754 e MiniMed® 640G, podem ser usadas associadas a um sensor de glicose, fornecido pelo mesmo fabricante. O MiniMed Paradigm® Veo 754 e o MiniMed® 640G emitem alertas de hipoglicemia e desligam a bomba automaticamente, quando necessário.<sup>4,6</sup>

Todos os sistemas apresentam similaridade de tamanho, diferenciando-se quanto a tipos de cateteres utilizados, funções operacionais, alarmes e controle dos botões.<sup>4,6</sup> Nenhum desses sistemas permite, ainda, a automatização plena, de forma que as doses de *bolus* de insulina 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.<sup>7</sup>

**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*).

Uma evolução recente entre os SICI foi o surgimento das bombas *patch*, previstas para serem comercializadas no Brasil brevemente. Elas são constituídas de sistemas de infusão sem cateter, estando o reservatório de insulina e o sistema de infusão integrados e próximos da pele. Esses equipamentos são descartáveis, possuem armazenada 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.<sup>8</sup>

## Funcionamento da bomba de infusão

As insulinas de escolha, utilizadas na bomba de infusão, são as insulinas análogas de ação rápida (lispro, asparte e glulisina),<sup>8-11</sup> pois apresentam pico precoce e absorção mais previsível, além do menor risco de hipoglicemias.<sup>4</sup> Insulinas com pico ainda mais precoce que o desses análogos (como a *faster-acting insulin aspart*, Fiasp®, aprovadas no Brasil, Canadá e na Europa, estão em testes em pacientes que fazem uso de bomba, com resultados aparentemente melhores do que os das insulinas ultrarrápidas atuais.<sup>12,13</sup>

As bombas possibilitam dois tipos de infusão da insulina: a programação em forma basal e a *bolus*, descritas a seguir:<sup>14</sup>

- Infusão basal, que mantém a estabilidade glicêmica entre as refeições, que 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;<sup>15</sup>

- Programação de hora em hora (Roche): pode-se contar com o auxílio das réguas específicas para idade.

- Infusão de pulsos ou *bolus* (correção e refeição): é a forma que mantém a estabilidade glicêmica após a ingestão alimentar. Seu cálculo se dá por meio de um *software* contido na máquina, dado pelo somatório da quantidade prevista no *bolus* de correção com refeição. Esse cálculo leva em consideração muitas variáveis envolvidas no controle glicêmico, como:

- Metas glicêmicas;
- Fator de sensibilidade;
- Relação insulina/carboidrato;
- Quantidade de carboidrato ingerida;
- Glicemia no momento do cálculo;
- Insulina ativa;<sup>6</sup>
- Eventos de saúde (transtorno pré-menstrual, exercícios, doença, estresse).

O *bolus* de correção é a quantidade de insulina utilizada para corrigir a glicemia acima da meta pré-prandial estipulada. O *bolus* de alimentação, por sua vez, é o total de insulina necessária para atuar nos carboidratos da refeição a ser ingerida.<sup>13</sup>

## Configuração da bomba de infusão

Para a configuração da SICI, é necessária a identificação de coeficientes como dose total diária de insulina (DTD), fator de sensibilidade (FS), relação insulina/carboidrato (RIC), além de estipular metas glicêmicas pré e pós-prandiais, como valores de insulina basal e *bolus*.

## Estipulação das metas glicêmicas

Pacientes com DM1 devem medir e registrar a glicemia de 6 a 10 vezes ao dia, sendo as essenciais a glicemia de jejum, pré e pós-prandiais e antes de dormir (Tabela 2).<sup>16</sup>

Outras medições podem ser necessárias, como antes e depois

de exercícios físicos, sintomas de hipoglicemia, consumo de álcool, antes de dirigir automóveis e durante doenças intercorrentes. Os alvos de glicose no sangue devem ser individualizados para a idade do paciente, regime de insulina, nível de supervisão e outros problemas de estilo de vida, com o objetivo de atingir o máximo de normoglicemia possível, sem hipoglicemia excessiva.<sup>17-19</sup>

**Tabela 2.** Recomendações para metas glicêmicas, conforme *guidelines*.

	NICE – meta HbA1c (≤ 6,5%)	ISPAD – meta HbA1c (≤ 7%)	ADA – meta HbA1c (≤ 7,5%)
Pré-prandial	70 a 126 mg/dL	70 a 130 mg/dL	70 a 126 mg/dL
Pós-prandial	90 a 162 mg/dL	90 a 180 mg/dL	--
Antes de dormir	70 a 126 mg/dL	70 a 140 mg/dL	90 a 150 mg/dL
Jejum	70 a 100 mg/dL	70 a 100 mg/dL	70 a 100 mg/dL

ADA: American Diabetes Association; HbA1c: hemoglobina glicada; ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; NICE: National Institute for Clinical Excellence. Adaptada de American Diabetes Association, 2019;<sup>17</sup> DiMeglio LA et al., 2018.<sup>18</sup>

## Programação da dose total de insulina no sistema de infusão contínua

Para iniciar a programação de uma SICI, deve-se prever a DTD que o usuário deve utilizar ao longo de 24 horas, dividida entre basal e *bolus*.

A dosagem depende de diversos fatores, como idade, peso, altura, fase puberal, tempo de diabetes, monitorização glicêmica e hemoglobina glicada (HbA1c), prática e intensidade de exercícios e presença de doenças intercorrentes. Esse cálculo pode ser obtido por meio das maneiras a seguir.<sup>14,16</sup>

### Dose total diária de insulina estimada

Nos casos em que há uso prévio de insulina (basal, seja protamina neutra Hagedorn [*neutral protamine Hagedorn*, NPH], sejam análogas glargina, detemir ou degludeca, somadas ao total de *bolus* utilizados com insulina rápida ou ultrarrápida), pode-se obter a DTD para SICI com a redução de 20 a 25% do valor da DTD prévio, sendo para adultos uma redução menor e nas crianças, naqueles com diabetes recém-diagnosticados ou indivíduos magros, uma redução maior, pois essa população necessita de menor DTD como necessita de mais *bolus* do que basal.<sup>13,17</sup>

$$\text{DTD (SICI): DTD (prévio) x 0,8}$$

### Dose total diária de insulina pelo peso

DTD (SICI): 0,5 a 0,8 UI/kg/dia para adultos ou 0,3 a 0,5 UI/kg/dia para crianças, aqueles com diabetes recém-diagnosticados ou indivíduos magros.

### Média entre as duas fórmulas anteriores

$$\text{DTD (SICI): DTD pelo peso + DTD estimada/2}$$

Uma vez calculada a DTD, determina-se a relação entre basal e *bolus*. Não há uma regra fixa para essa divisão, sendo a relação de 40%/60% para cada uma (basal/*bolus*) uma opção

razoável para adultos em início do uso da SICI. Os ajustes de dose devem ser continuamente realizados, com o objetivo de atingir as metas glicêmicas propostas. Em certos casos, exige-se mais *bolus* do que basal, como crianças, sendo a sugestão de separar 30% da DTD para basal e 70% para *bolus*.<sup>14,16,18</sup>

## Programação da insulina basal no sistema de infusão contínua

A programação de infusão de insulina basal a seguir é uma sugestão para início, devendo ser adaptada individualmente, entre 0,025 a 0,2 U/hora.<sup>16</sup>

A - 00:00 – 04:00 horas: 0,1 x basal.

B - 04:00 – 08:00 horas: 0,2 x basal.

C - 08:00 – 16:00 horas: 0,3 x basal.

D - 16:00 – 00:00 horas: 0,4 x basal.

A - Dose de basal que cobre a glicemia do início do dia, período de maiores eventos de hipoglicemia.

B - Dose de basal que se associa à glicemia de jejum. Nesse período, os níveis de glicose no sangue tendem a aumentar nas horas da manhã (geralmente após as 5 horas) antes de acordar. Isso é chamado de “fenômeno do amanhecer”. Em indivíduos que não têm diabetes, os mecanismos incluem aumento da secreção noturna do hormônio de crescimento, aumento da resistência à ação da insulina e aumento da produção hepática de glicose. Esses mecanismos são mais potentes na puberdade.<sup>14,16</sup>

C - Dose de basal que mantém os períodos entre as refeições euglicêmicos. É o período com maior ingesta calórica. Se há prática de exercícios físicos, a necessidade de basal, durante esse intervalo, pode ser reduzida.

D - Dose de basal que cobre o início da noite, em que a maioria dos indivíduos está acordada, com o tempo de atividade reduzida.<sup>16</sup>

## Programação da insulina *bolus* no sistema de infusão contínua

As bombas de infusão requerem registro de dois fatores, a serem estipulados pelo configurador, para cálculo da insulina

*bolus*: fator de sensibilidade (FS) e relação insulina/carboidrato (RIC). A participação do usuário é inscrever a glicemia pré-prandial e o total de carboidratos a ser ingerido na alimentação programada. É indispensável que o usuário saiba utilizar as fórmulas a seguir, para utilização nos momentos em que o uso da bomba de infusão não for possível.

- **Fator de sensibilidade:** é a quantidade que 1 UI de insulina é capaz de reduzir a glicemia em mg/dL. Esse número varia entre indivíduos e horários do dia, como nas diferentes fases de crescimento. É usado para o cálculo do *bolus* de correção, aplicado quando a glicemia pré-prandial está acima da meta estipulada. Se o usuário está euglicêmico no pré-prandial, a insulina em *bolus* cobrirá apenas a refeição ingerida, e não será preciso correção. A apresentação de baixos valores de FS é característica naqueles com elevada resistência à insulina, necessitando de muita insulina para a redução de pequena quantidade de glicemia e vice-versa. O cálculo do FS pode ser feito por meio da fórmula a seguir, devendo ser avaliada, por testes e observação, a variação desse valor nos usuários. A equação varia entre as sociedades orientadoras em diabetes;<sup>13</sup>

FS: 1.700 a 1.800/DTD em adultos<sup>16</sup> e  
1.800 a 2.000/DTD em crianças (mg/dL)<sup>13,17</sup>

Cálculo do *bolus* de correção: glicemia basal -  
glicemia meta pré-prandial/FS

- **Relação insulina/carboidrato:** associa o valor em gramas de carboidratos capazes de serem tolerados por 1 UI de insulina. É usada para calcular o *bolus* de alimentação. O cálculo da RIC também pode variar e é dada inicialmente por:

RIC: 450/DTD adultos<sup>16</sup> e 500/DTD crianças<sup>13,17</sup>

Cálculo do *bolus* de alimentação:  
[g de carboidratos da refeição]/RIC (g/UI)

Cálculo do *bolus* total:  
*bolus* de correção (se necessário) + *bolus* de alimentação

Dessa forma, para iniciar a configuração da bomba de infusão, quando não há parâmetros anteriores, empregam-se equações, como se pode observar na Tabela 3.

**Tabela 3.** Cálculos iniciais para a configuração da bomba de insulina.

Dados	Fórmulas
DTD (SICI)	DTD (prévio) x 0,8 ou 0,5 a 0,8 UI/kg/dia adultos ou 0,3 a 0,8 UI/kg/dia crianças, naqueles com diabetes recém-diagnosticados ou indivíduos magros
	DTD (SICI): DTD pelo peso + DTD estimada/2
Insulina basal	30 a 70% DTD (SICI)
Insulina <i>bolus</i>	30 a 70% DTD (SICI)
FS	1.700/DTD em adultos e 2.000/DTD em crianças
RIC	450/DTD em adultos e 500/DTD em crianças
	Cálculo do <i>bolus</i> de correção: glicemia basal - glicemia meta pré-prandial/FS
	Cálculo do <i>bolus</i> de alimentação: [g de carboidratos da refeição]/RIC
	Cálculo do <i>bolus</i> total: <i>bolus</i> de correção (se necessário) + <i>bolus</i> de alimentação

Adaptada de Danne T *et al.*, 2018;<sup>13</sup> Moore LE, 2017;<sup>16</sup> American Diabetes Association, 2019.<sup>17</sup>

## Variáveis da bomba de infusão

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 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 pré-prandiais eram necessárias para o melhor controle das hiperglicemias pós-prandiais, sendo preferida a correção pré em relação à pós-prandial.<sup>13,20</sup>

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.<sup>21</sup> 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.

- **Bolus padrão:** é a forma tradicional de uso da insulina *bolus*, fornecida no tempo da alimentação. O indivíduo deve alimentar-se nos próximos 15 a 30 minutos;<sup>13,16</sup>
- **Bolus estendido:** uma dose constante de insulina é liberada lentamente durante algumas horas, segundo uma programação prévia. Representa uma boa opção para eventos em que se consomem pequenas porções de alimentos, por um longo período de tempo, como festas ou churrascos;<sup>16</sup>
- **Bolus bifásico:** há uma liberação rápida no início da 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 ou proteínas, como pizzas e hambúrgueres.<sup>16,20</sup>

No insucesso do *bolus* bifásico, ocorre a manutenção de hiperglicemias pós-prandiais tardias. Nesses casos, uma estratégia é fazer uso da fórmula relação gordura-insulina (RGI), referente à quantidade de insulina necessária para cobrir a metabolização de 100 kcal de proteínas e gordura – 100 kcal equivalem a 10 g de carboidrato. Seu cálculo é feito pela regra de três simples. Inicialmente, calcula-se o valor de insulina para 10 g de carboidrato por meio da RIC do indivíduo. Esse valor de insulina suporta 100 kcal da refeição, e então se deve prever a quantidade de insulina para caloria total da alimentação, referente a proteínas e gorduras. Esse valor, em unidades de insulina, deve ser a dose proposta a infundir na segunda fase do *bolus* estendido. Estudos mais re-

centes sugerem reduzir a RGI, relacionando 200 kcal de proteínas e gorduras para cada 10 g de carboidratos, pois apresentam menor risco de hipoglicemias pós-prandiais tardias.<sup>13</sup>

## 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,<sup>22</sup> a redução dos episódios de hipoglicemias em geral, principalmente as severas, e, sem dúvida, a melhora do controle glicêmico, com redução da HbA1c (Tabela 4).<sup>22,23</sup>

**Tabela 4.** Vantagens farmacocinéticas do SICI em relação ao uso de múltiplas doses de insulina.

Vantagens da bomba de insulina	Efeito
Uso de análogo de insulina de ação ultrarrápida	Absorção mais previsível que a das insulinas NPH e glargina <sup>16,17</sup>
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
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 <sup>14</sup>
Pode ser programada para não liberar insulina por algumas horas	Melhor controle glicêmico com menos hipoglicemias graves e/ou assintomáticas <sup>19,20,22,23</sup>
	Melhora da qualidade de vida <sup>22-25</sup>
Menores variações glicêmicas	Redução da DTD de até 20% <sup>3,5,18,21,25-31</sup>

NPH: protamina neutra Hagedorn; DTD: dose total diária.

É importante ressaltar que, segundo trabalho de Leelarathna *et al.*,<sup>24</sup> publicado em 2017, comparando quatro fabricantes de bombas de insulina (Medtronic, Omnipod, Roche e Animas), não se verifica diferença na diminuição da HbA1c, inclusive quando da comparação entre as bombas tradicionais e as do tipo *patch*.

Embora administrações frequentes de insulina na forma de *bolus* se associem a melhor controle glicêmico,<sup>25</sup> ainda há poucas evidências quanto aos benefícios propiciados pelo seu uso sobre complicações micro e macrovasculares.<sup>26</sup> 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.<sup>27</sup> Já com o uso do SICI, principalmente relacionado com MCG, 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.<sup>15,22,28-30</sup>

Estudo mais recente, comparando uma população de pacientes com DM1 em esquema de MDI com aqueles em uso de bomba de insulina, mostrou melhores resultados de controle glicêmico, redução de eventos de hipoglicemia e cetoadicose diabética na população em uso da bomba de insulina. Esse achado ainda levanta questionamentos, pois se duvida que uma das justificativas para essa melhora seja o aumento da automonitorização glicêmica.<sup>21,28</sup>

## 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 obter níveis glicêmicos o mais próximo possível dos normais e melhora da qualidade de vida.<sup>31,32-34</sup>

A *American Diabetes Association* (ADA) sugere que são candidatos ao uso da bomba de insulina todos os indivíduos motivados e que aceitem assumir a responsabilidade pelo autocontrole, enfatizando a necessidade para todas as crianças, especialmente abaixo de 7 anos, e adolescentes. Da mesma maneira se manifesta a *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD).<sup>13,16,35</sup>

Outras associações são seletivas nas indicações, como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e a *Société Francophone du Diabète* (SFD). Registre-se que há estudos que indicam que se deve considerar essa terapêutica uma alternativa viável a crianças de qualquer idade.<sup>36,37-40</sup>

As Tabelas 5, 6 e 7 constituem uma compilação de *guidelines* publicados por sociedades de diabetes sobre indicações de uso da bomba de insulina.

**Tabela 5.** Recomendações para o uso de SICI em adultos com DM1 e DM2, conforme *guidelines*.

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: <ul style="list-style-type: none"> <li>– HbA1c persistentemente elevada a despeito do tratamento intensivo com MDI;</li> <li>– Hipoglicemia recorrente;</li> <li>– Grande variabilidade glicêmica;</li> <li>– Necessidades variáveis de insulina;</li> <li>– Alergia à insulina;</li> <li>– Impacto negativo do uso de MDI na vida social e profissional.</li> </ul>
Com DM2	NICE	SICI não recomendado.
	SFD	O uso de SICI está aconselhado em pacientes que apresentem: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Falha no tratamento com MDI;</li> <li>– Necessidades de doses muito elevadas de insulina/resistência à insulina;</li> <li>– Alergia à insulina.</li> </ul>

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.

Adaptada de Pozzilli P *et al.*, 2016.<sup>8</sup>

**Tabela 6.** 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>– HbA1c persistentemente elevada a despeito do tratamento intensivo com MDI;</li> <li>– Hipoglicemia recorrente;</li> <li>– Grande variabilidade glicêmica;</li> <li>– Necessidades variáveis de insulina;</li> <li>– Alergia à insulina;</li> <li>– Impacto negativo do uso de MDI na vida social.</li> </ul> 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diabetes neonatal/início muito precoce de DM1;</li> <li>– Instabilidade glicêmica (crianças muito jovens);</li> <li>– Necessidades muito baixas de insulina, especialmente à noite (crianças muito jovens);</li> <li>– Hipoglicemia noturna;</li> <li>– Fobia de agulha e/ou dor.</li> </ul>
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: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipoglicemia severa recorrente;</li> <li>– Controle glicêmico inadequado;</li> <li>– Grande flutuações glicêmicas (apesar da HbA1c);</li> <li>– Complicações microvasculares;</li> <li>– Fatores de risco para complicações macrovasculares;</li> <li>– Fatores do estilo de vida;</li> <li>– Distúrbios alimentares;</li> <li>– Fenômeno do alvorecer pronunciado;</li> <li>– Fobia de agulhas;</li> <li>– Gestação/gestação programada;</li> <li>– Suscetibilidade à cetose;</li> <li>– Atletas.</li> </ul>

IDF: *International Diabetes Federation*.

\* *Consensus statement* (declaração de consenso) da *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE), da *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES) e da ISPAD, endossado pela ADA e pela *European Association for the Study of Diabetes* (EASD).<sup>25</sup>

**Tabela 7.** Recomendações para o uso de SICI em gestantes, conforme *guidelines*.

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.

Adaptada de Pozzilli P *et al.*, 2016.<sup>8</sup>

Tendo em vista o uso constante de análogos de insulina de ação ultrarrápida em bomba nas gestantes com DM1, entende-se, conforme *guidelines*, que não há evidência de efeito adverso na gestante ou no feto com a insulina asparte e a lispro. Esses análogos de insulina apresentam baixo risco de hipoglicemia, de hiperglicemias pós-prandiais, maior flexibilidade, melhora do controle glicêmico e maior satisfação ao paciente, quando comparadas ao uso da insulina NPH. O uso de insulina glulisina não é recomendado pela falta de dados relevantes sobre a sua segurança.<sup>8,40-42</sup>

O AACE/ACE (*American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology*) apresenta indicações para uso de SICI que mais se assemelha às da SBD (Sociedade Brasileira de Diabetes) e incluem: pacientes com DM1 que estão fora do alvo glicêmico mesmo sob uso de MDI nas doses máximas; recorrência de cetoacidose diabética; hipoglicemias severas frequentes e hiperglicemias recorrentes; fenômeno do amanhecer expressivo; extrema sensibilidade à insulina e em grupos especiais de DM1: programação para gestação, gravidez, crianças, adolescentes e atletas. Cogita-se oferecer SICI em qualquer DM1 que se sinta motivado a esse tratamento.<sup>40</sup>

O AACE/ACE manifesta indicações para DM2 e incluem: aqueles com uso de insulina em doses excessivas de MDI, sem alcance de metas terapêuticas com peptídeo C positivo; fenômeno do amanhecer expressivo; resistência à insulina grave e em pacientes com estilo de vida irregular, como viagens de longas distâncias frequentes, trabalhos por turnos e/ou em horários imprevisíveis. A SBD ainda não se manifesta quanto à indicação de bombas de insulinas em DM2.<sup>40</sup>

O uso de SICI em pacientes com DM2 permanece em discussão, e a maioria dos *guidelines* não é clara nas suas recomendações. Estudos têm observado benefícios relacionados com os efeitos de curto prazo; dentre eles, destacam-se melhora do controle glicêmico e menor risco de hipoglicemias. Os efeitos em 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.<sup>26,43</sup> Pacientes que apresentam pouca reserva de células beta, em razão da longa evolução da doença (comportamento semelhante ao do DM1), ou mulheres com DM2 que engravidaram, podem beneficiar-se com essa terapia. O ensaio OpT2mise foi o primeiro grande estudo a demonstrar que o CISI é mais eficaz que o MDI na redução de HbA1c em pessoas com DM2 mal controlado, sendo oportuno

discutir se esse novo nível de evidência clínica deve influenciar as futuras diretrizes para a gestão da doença.<sup>44</sup>

## 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 a 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;<sup>45</sup> 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.<sup>4</sup>

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.<sup>46</sup>

Raramente se verifica lipodistrofia associada a análogos de ação ultrarrápida nos usuários de SICI.<sup>43</sup> Em todos os esquemas de insulinização intensiva, observou-se ganho de peso tanto nos pacientes em uso de SICI quanto naqueles que usam MDI.<sup>4</sup> Alguns problemas verificados no uso de SICI apresentam-se na Tabela 8.

**Tabela 8.** 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
	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)
Falha da infusão de insulina	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>
Aumento da infusão de insulina	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>
	Redução da pressão atmosférica (durante viagens de avião) resulta na formação de bolhas	Hiperglicemia	<i>In vivo</i> (não documentada)	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)		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.

Adaptada de Pozzilli P *et al.*; 2016.<sup>9</sup>

## Descontinuação do uso da bomba de infusão de insulina

Os motivos mais comuns para a descontinuação do uso da bomba de infusão de insulina são inabilidade para manuseá-la, falta de suporte familiar (no caso de adolescentes),<sup>22</sup> custos do tratamento ou distorção da imagem corporal. De acordo com Wood *et al.*,<sup>47</sup> na população de adolescentes que interromperam o uso da bomba de insulina, o controle glicêmico apresentou piora em relação aos que continuaram a usá-la.

## Avanços em tecnologia nas bombas de infusão de insulina

A tecnologia em diabetes é o termo usado para descrever os *hardwares*, os dispositivos e o *softwares* que as pessoas com diabetes utilizam para ajudar a controlar os níveis de glicose no sangue, evitar complicações da doença e melhorar a sua qualidade de vida.<sup>35</sup>

Historicamente, a tecnologia do diabetes foi dividida em duas categorias principais: a primeira, a insulina administrada por seringa, caneta ou bomba, e a segunda, a monitoração da glicose sanguínea, avaliada por um medidor ou monitor contínuo de glicose, podendo ser usadas em conjunto com SICI ou não. A associação da bomba de infusão a MCG proporcionou formas adicionais de avaliação da glicemia (como variedade glicêmica, setas de tendência, HbA1c estimada e tempo no alvo) e modificou a conduta clínica dos médicos nesses usuários, proporcionando melhoras adicionais nos resultados clínicos e laboratoriais. Na Tabela 9, pode-se observar a evolução dos avanços em tecnologia das bombas de infusão.<sup>14,35,48</sup>

Inicialmente as bombas-padrão necessitavam de avaliações de glicemias capilares para a sua interpretação e ajuste de infusão de insulina, modelo ainda utilizado na atualidade. A evolução proporcionou a criação de bombas aumentadas por sensor, tendo havido a inclusão dos dados de glicemias fornecidas em tempo real, pelo MCG, e sido avaliados agrupados com dados do SICI, por meio de *softwares*, adicionando melhoria ao controle da doença.

Em seguida, desenvolveram-se máquinas de bombas de suspensão de baixa glicose e bombas de suspensão de baixa glicose preditiva, em que há interrupção da liberação de insulina basal em momentos em que a glicemia está abaixo da meta estipulada ou mesmo antes, quando há previsão de alcançar hipoglicemias, ambas se aproveitando dos benefícios dos dados fornecidos pelo MCG, separadamente.

Mais recentemente, a tecnologia do diabetes se expandiu com o surgimento de dispositivos híbridos (bombas de siste-

ma *loop* fechado híbrido), nos quais há integração de funções entre o MCG e a bomba de infusão. Neles ocorre o ajuste do componente basal da administração de insulina em resposta aos dados do sensor subcutâneo de glicose. Esse fornecimento automatizado de insulina é combinado com a administração manual de *bolus* prandiais para atender às necessidades diárias totais de insulina. A associação dessas ferramentas levou a melhoria adicional nos níveis de HbA1c e redução da incidência de hipoglicemia grave, como melhorias na qualidade de vida e outros resultados psicossociais.<sup>14,35,49</sup> Segundo os resultados do ensaio de Garg *et al.*,<sup>50</sup> feito em adolescentes e adultos com DM1, houve a demonstração de que, com esse sistema, não só há melhora na HbA1c e na quantidade de tempo que os pacientes permanecem com os seus níveis de glicose na zona-alvo de 70 a 180 mg/dL, como também se observou que a porcentagem de tempo com valores de glicose do sensor abaixo de 70 mg/dL (no intervalo hipoglicêmico) foi reduzida quase pela metade.<sup>14,50</sup>

As bombas de insulina da Medtronic 640G<sup>®</sup> e 670G<sup>®</sup> apresentam o sistema de circuito fechado híbrido, com um minimizador de hipoglicemia e um minimizador hipo-e-hiper, respectivamente. O sistema 670G<sup>®</sup> da Medtronic utiliza a tecnologia SmartGuard e pode ser adquirida no Brasil.<sup>51</sup> Apesar das inúmeras vantagens e dos avanços desse novo sistema, um estudo observacional, conduzido em 2019 por Goodwin *et al.*,<sup>52</sup> no Hospital Infantil de Boston, em pacientes com DM1 em uso dessa SICI, identificou que cerca de 40% suspenderam o uso do dispositivo em 9 meses, sobretudo por dificuldades técnicas. Esse achado pondera que esses sistemas, apesar de promissores, podem ter barreiras àqueles com diabetes, em especial adolescentes e aqueles em situações psicossociais complexas, necessitando de melhoria em suas metodologias.<sup>53</sup>

Existem vários outros sistemas híbridos de alça fechada, atualmente submetidos a testes clínicos com inovações adicionais, incluindo interfaces baseadas em telefones celulares, dispositivos MCG calibrados na fábrica e integração de terapia dupla, insulina e glucagon.<sup>14,48,51</sup>

O método mais moderno na atualidade é aplicado por meio dos sistemas de bomba de insulina de circuito fechado (o pâncreas artificial). O futuro da tecnologia do pâncreas artificial é o desenvolvimento de um circuito fechado (*close loop*) que não requer calibrações ou anúncios de refeição e, por extensão, reduzindo complicações em longo prazo. Os sistemas de *close loop* podem melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde, reduzindo os encargos físicos e mentais do gerenciamento do diabetes, automatizando alguns aspectos do controle da doença e diminuindo o número de procedimentos invasivos.<sup>51,52</sup>

**Tabela 9.** Tecnologias automatizadas de bombas de insulina.

Tipo de bomba	Características
Bomba aumentada por sensor	Uso de uma bomba de insulina e MCG em tempo real.
Bomba de suspensão de baixa glicose	Bomba de insulina integrada e MCG em tempo real com suspensão automática da administração de insulina por até 2 horas se o valor de glicose MCG cair abaixo de um limite preestabelecido.
Bomba de suspensão de baixa glicose preditiva	Bomba de insulina integrada e MCG em tempo real com suspensão automática de administração de insulina se for previsto que o valor de glicose MCG caia abaixo de um limite preestabelecido.



Tipo de bomba	Características
Loop fechado híbrido	Bomba de insulina integrada e MCG em tempo real com modulação automatizada da frequência basal para minimizar a hipoglicemia e a hiperglicemia. Requer <i>bolus</i> de refeição manual.
Totalmente fechado	Bomba de insulina integrada e MCG em tempo real com modulação automatizada da frequência basal para minimizar a hipoglicemia e a hiperglicemia. Não requer <i>bolus</i> de refeição manual.

Adaptada de Prahalad P *et al.*, 2018.<sup>48</sup>

As bombas do tipo *patch* de insulina, de tecnologia emergente, representam uma adição empolgante às opções de fornecimento de insulina atualmente disponíveis para os pacientes. Seu funcionamento, na maioria deles, é similar ao das bombas de insulinas tradicionais, com infusão de insulina basal e *bolus*, por meio de cliques programados pelo usuário.<sup>54</sup> Esse SICI integra a máquina de infusão de insulina com o cateter na pele, estando juntos e aderidos ao paciente, por meio de adesivo.<sup>55</sup> Em geral, são dispositivos promissores por serem mais fáceis de usar, discretos e com baixos custos para aquisição, por serem de plásticos descartáveis ou semidescartáveis, com importante preferência pelos pacientes pela maior discreção.<sup>54</sup> Os SICI do tipo *patch* em testes ou em uso no mercado estrangeiro compartilham de várias similaridades, bem como diversidades quanto à tecnologia básica usada para bombear a insulina, disponibilidade de controle remoto, escolha dos padrões de infusão disponíveis (alguns modelos servem apenas a taxa de infusão basal contínua, com ou sem *bolus*, outras só *bolus*), funções avançadas (controle de glicemia integradas ou não ao MCG), tamanho e custos.<sup>56</sup>

Tendo em vista as vantagens das bombas *patch*, acredita-se que elas serão usadas por um número considerável de diferentes grupos de pessoas com diabetes e novas gerações estão em desenvolvimento, prometendo precisão melhorada, detecção instantânea de oclusão e, ainda, terapia com hormônios duplos. Elas se adaptam ao tratamento do “mundo conectado” no diabetes, uma vez que transferem informações relevantes à “nuvem” da internet ou a outros sistemas, para melhorar o gerenciamento da doença. No entanto, é necessário investigar uma série de perguntas, como frequência de entupimento da cânula, disfunções da máquina, problemas no local da infusão, influência na qualidade de vida, procedimentos de bombeamento, precisão da infusão de insulina e desperdício de insulina, plástico e baterias. Tais aspectos podem diferir entre as diferentes bombas *patch* e apresentam número consideravelmente pequeno de evidências e estudos clínicos que respondam a esses questionamentos.<sup>54,57</sup>

Com chegada ao Brasil em breve, a bomba *patch* Accu-Chek® Solo, da Roche, possui uma estrutura que dura cerca de 4 meses e outros itens (adesivo, reservatório e cânula de infusão) que devem ser trocados a cada 2 a 3 dias. Seu reservatório suporta 200 unidades de insulina. A desvantagem é não ser pareado ao MCG, embora apresente o sistema de infusão de basal e *bolus*, este último calculado na própria máquina que inclui uma calculadora de *bolus* ou por aplicativos do celular. Também inclui, em sua estrutura, o medidor de glicose Accu-Chek® Aviva integrado.

A tecnologia do diabetes, quando aplicada adequadamente, pode melhorar a vida e a saúde das pessoas com a doença, porém a complexidade e a rápida mudança do panorama

da tecnologia do diabetes também podem ser uma barreira para a implementação do paciente e do provedor. Assuntos relacionados à medicina, como *softwares* de uso médico e em pacientes, ética, telemedicina, custo, suporte e educação sobre o uso da tecnologia no diabetes, estão em crescente busca pela comunidade da área. Há necessidade de discussão de tais temas, quando o objetivo é o adequado manejo na “era do diabetes digital”.<sup>35,48</sup>

## Farmacoeconomia

Estudos de farmacoeconomia que compararam o uso de SICI com o 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.<sup>8</sup> 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 em curto prazo, enfatizando a HbA1c e a diminuição do número de hipoglicemias graves e eventos de cetoacidose. Esses dados oferecem uma visão muito superficial do que realmente ocorre com os pacientes com diabetes.<sup>8,28</sup>

Recentemente podemos utilizar novos parâmetros para avaliar o controle glicêmico, como tempo na meta (70 a 180 mg/dL), tempo em hipoglicemia, coeficiente de variabilidade etc. Esses parâmetros podem se correlacionar com desfechos microvasculares, logo também é importante considerar essas questões no futuro. Ainda não há estudos em longo prazo que levem em conta 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.<sup>22</sup> 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.<sup>22</sup>

Acredita-se, também, que os avanços tecnológicos se tornem, 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.<sup>58</sup>

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) é a junta brasileira que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Ela tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, desde 2011. A CONITEC, em 2018, recomendou a não incorporação no SUS do SICI para o tratamento de pacientes com DM1 que falharam à terapia com MDI devido à ausência de evidências que comprovem os benefícios clínicos da terapia e às fragilidades dos estudos econômicos apresentados.<sup>59</sup>

## 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 1 e 2 relacionam as indicações para o uso do SICI. A SBD entende que, atualmente, as novas tecnologias, mormente SICI e sistema de MCG, são o padrão-ouro do tratamento de pacientes com DM1, independentemente de outros, 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 1. Indicações médicas para o uso de SICI.

- 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 e neuropatia autonômica;
- Complicações microvasculares e/ou fatores de risco para complicações macrovasculares;
- Hipoglicemias assintomáticas;
- Hipoglicemias severas.

Adaptado de Phillip M *et al.*, 2007;<sup>25</sup> Pickup J; Keen H, 2002;<sup>30</sup> Hanas R; Ludvigsson J, 2006.<sup>60</sup>

### Quadro 2. Indicações relativas para o uso de SICI.

- Pacientes menores de 12 anos 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 terem 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.

Adaptado de Phillip M *et al.*, 2007;<sup>25</sup> Hirsch IB *et al.*, 1991;<sup>61</sup> Parkner T, 2008.<sup>62</sup>

### Quadro 3. 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

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.

Por fim, para garantir o sucesso com o manejo dos diferentes tipos de SICI, tem sido sugerida a sigla CARE, como estratégia para ajudar os clínicos a conceituar as diferenças entre sistemas automatizados de administração de insulina. Esse acrônimo ajuda a responder quatro questões fundamentais relacionadas ao paciente e ao dispositivo, que incluem:

**Calcular:** como o sistema “calcula” o fornecimento de insulina?

**Ajuste:** como “ajustar” as doses de insulina – imediatamente e em longo prazo?

**Reverter:** quando interromper o fornecimento de insulina automatizado e “reverter” para as configurações da bomba?

**Educar:** onde o usuário encontra recursos de “educação”?

Como se percebe, no tratamento de pacientes que necessitam de terapias com bomba de infusão, revelam-se indispensáveis a educação e o treinamento continuado tanto dos médicos como dos usuários. Adicionalmente, as medidas de condutas clínicas devem ser centradas, individualmente, no paciente. Tais atitudes, se presentes, não poderão levar a outro resultado que não o sucesso.<sup>18</sup>

## 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, Araujo LR, Pimazoni-Netto A. O papel da bomba de insulina nas estratégias de tratamento do diabetes. *Posicionamento Oficial SBD 2007 nº 6. Rev Bras Med.* 2007;Suppl 6.
5. Pickup J. *Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring (Oxford Diabetes Library).* Oxford: 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, Pflutzner 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. NovoNordisk. New fast-acting mealtime insulin, Fiasp®, now approved and available in Canada for the treatment of diabetes [Internet]. [acesso em 2019 set 06]. Disponível em: [https://www.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/www-novonordisk-ca/News/Fiasp\\_Launch\\_PR\\_English.pdf](https://www.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/www-novonordisk-ca/News/Fiasp_Launch_PR_English.pdf)
13. Danne T, Phillip M, Buckingham B, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:115-135.
14. Sikes KA, Van Name MA, Tamborlane WV. Type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Endocrinology.* 2018;717-36.
15. 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.
16. Moore LE. Basic insulin pump management. *Diabetes in Pregnancy.* 2017;111-26.
17. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S61-S70.
18. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:105-114.
19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care.* 2013; 36(Suppl 1):S11-S66.
20. King AB, 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.
21. 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.
22. 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.
23. Aleppo G, Webb KM. Integrated insulin pump and continuous glucose monitoring technology in diabetes care today: a perspective of real-life experience with the Minimed 670g hybrid closed-loop system. *Endocrine Practice.* 2018;24(7):684-692.
24. 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.
25. 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 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.
26. Attali JR. CSII in type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract.* 2006;74(Suppl 2):S116-8.
27. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* 1997;46(2):271-86.

28. Karges B, Binder E, Rosenbauer J. Complications with insulin pump therapy vs insulin injection therapy-reply. *JAMA*. 2018;319(5):503-504.
29. Bode B. Insulin pump therapy. In: Lebovitz HE, editor. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. 4. ed. Arlington: American Diabetes Association; 2004.
30. 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.
31. 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.
32. American Diabetes Association. Intensive treatment of diabetic patient. *Clin Pract Rec*. 2003.
33. Pickup JC. Is insulin pump treatment justifiable? In: Gill G, Pickup J, Gareth WG, editores. *Difficult diabetes*. Oxford: Blackwell Science; 2001. p. 205-21.
34. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1079-87.
35. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S71-S80.
36. Olinder AL, Kernell A, Smide B. Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(5):284-8.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Grunberger G, Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Haas RA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2018 Position Statement on Integration of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in Patients with Diabetes Mellitus. *Endocr Pract*. 2018;24(3):302-308.
41. European Medicines Agency. NovoRapid SmPC 2014 [Internet]. [acesso em 2014 maio 16]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000258/huan\\_med\\_000935.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000258/huan_med_000935.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
42. European Medicines Agency. Humalog: insulin lispro [Internet]. 2017 Apr 5 [acesso em 2017 out 10]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000088/human\\_med\\_000820.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000088/human_med_000820.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
43. 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.
44. Aronson R, Reznik Y, Conget I, Castañeda JA, Runzis S, Lee SW, et al. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(5):500-507.
45. Walsh J, Roberts R. *Pumping insulin*. 3. ed. San Diego: Torrey Pines; 2000.
46. Burdick J, Chase HP, Slover RH, Knieval 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.
47. 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.
48. Prahalad P, Tanenbaum M, Hood K, Maahs DM1. Diabetes technology: improving care, improving patient-reported outcomes and preventing complications in young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35(4):419-429.
49. Maahs DM, Chase HP, Westfall E, Slover R, Huang S, Shin JJ, et al. The effects of lowering nighttime and breakfast glucose levels with sensor-augmented pump therapy on hemoglobin A1c levels in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(5):284-91.
50. 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.
51. Tanenbaum ML, Iturralde E, Hanes SJ, Suttiratana SC, Ambrosino JM, Ly T, et al. Trust in hybrid closed loop among people with diabetes: Perspectives of experienced system users. *J Health Psychol*. 2017.
52. Joubert M. Continuous Glucose Monitoring Systems. In: Reznik Y. *Handbook of Diabetes Technology*. Nova Iorque: Springer; 2019. p. 37-46.
53. Goodwin G, Waldman G, Lyons J, Oladunjoye A, Steil G. OR14-5 Challenges in implementing hybrid closed loop insulin pump therapy (medtronic 670g) In A 'real world' clinical setting. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;3(Supplement\_1).
54. Thompson B, Cook, C B. Insulin pumping patches: emerging insulin delivery systems. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(1):8-10.
55. Heinemann L, Waldenmaier D, Kulzer B, Ziegler R, Ginsberg BE, Freckmann G. Patch Pumps: Are They All the Same? *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(1):34-40.
56. Peyrot M, Dreon D, Zraick V, Cross B, Tan MH. Patient perceptions and preferences for a mealtime insulin delivery patch. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):297-307.
57. Payne FW, Ledden B, Lamps G. Capabilities of next-generation patch pump: improved precision, instant occlusion detection, and dual-hormone therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(1):49-54.
58. Commissariat PV, Boyle CT, Miller KM, Mantravadi MG, De-Salvo 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.
59. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias nos SUS. Relatório para Sociedade [Internet]. [acesso em 2019 set. 06]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Sociedade/ReSoc82\\_BOMBA\\_INSULINA\\_diabetes\\_tipo1.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Sociedade/ReSoc82_BOMBA_INSULINA_diabetes_tipo1.pdf)

60. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(Suppl 4):32-8.
61. 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.
62. Parkner T, Moller 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 (CGM) possibilita a medição da concentração de glicose no líquido intersticial (que se correlaciona com a glicose plasmática) em curtos intervalos de tempo e apresenta curvas contínuas para avaliação. A medição contínua permite identificar os níveis atuais de glicose, assim como as tendências futuras de aumento, estabilidade ou queda da glicose. O sistema funciona por meio da aplicação de um pequeno sensor de espessura capilar no tecido subcutâneo, o qual transmite as informações para um aparelho monitor que pode funcionar isoladamente ou embutido em bombas de insulina e aplicativos de *smartphones*. As informações podem ser lidas em tempo real, transferidas posteriormente para um computador ou escaneadas, na dependência do modelo de CGM.

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. Esta converte a concentração de glicose em um sinal elétrico que é diretamente proporcional à concentração de glicose.

Além do valor absoluto de glicose intersticial, o usuário de CGM observa setas de tendência, que indicam se a glicose está subindo ou caindo. A seta de estabilidade denota que a glicose intersticial está se alterando a uma velocidade inferior a 1 mg/dL/min, enquanto as setas de subida ou descida lenta indicam que a glicose está se alterando a uma velocidade entre 1 e 2 mg/dL/min. As setas de subida ou descida rápida, por sua vez, indicam que a glicose está se alterando a uma velocidade superior a 2 mg/dL/min.

Os sensores disponíveis no mercado brasileiro devem ser trocados a cada 6 (Medtronic Enlite®) ou 14 dias (FreeStyle Libre®). Ambos os modelos são pequenos, finos, precisos e têm inserção em 90°, fatores que aumentam a adesão ao tratamento.<sup>1,2</sup> No modelo 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, 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 de duas a quatro calibrações ao dia por meio da glicemia capilar.<sup>1</sup> O FreeStyle Libre® é calibrado de fábrica e não necessita de calibrações adicionais pelo seu usuário. O *lag time* é parcialmente corrigido através do seu *software*, atingindo uma média de 4,5 minutos.<sup>2</sup>

Recentemente houve uma importante melhora na acurácia dos sensores de glicose.<sup>3-6</sup> Porém, diferenças entre os diversos métodos (glicemia capilar, glicose intersticial e método de referência laboratorial) ainda existem de maneira clinicamente relevante. Há diversos parâmetros de medidas de acurácia para as glicemias capilar e intersticial. Um dos parâmetros mais utilizados é o *Mean Absolute Relative Difference* (MARD), que é a 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.<sup>7</sup>

Os melhores sensores apresentam uma acurácia medida pelo MARD em torno de  $\pm 10\%$ .<sup>8</sup> Essa acurácia se equipara à dos bons glicosímetros disponíveis no mercado nacional. Dessa forma, muitos usuários de CGM percebem que têm informações suficientes, acurácia e confiabilidade para utilizá-lo para promover ajustes nas dosagens de insulina com base em seus dados isoladamente.<sup>9,10</sup>

As informações obtidas pela CGM podem reduzir o tempo de exposição à hiperglicemia, prevenir hipoglicemias, diminuir amplas flutuações glicêmicas e, principalmente, modificar o comportamento por parte dos pacientes.<sup>11,12</sup>

## Formas de utilização

### CGM profissional (CGM-cego)

A denominação “cego” se aplica ao exame de monitorização contínua no qual o paciente não tem acesso ao valor de glicose que está sendo medido em tempo real. Após a coleta dos dados, que pode durar de 3 a 14 dias, o equipamento cego é descarregado para um *software*, e os dados de glicose intersticial são analisados de forma retrospectiva. O único 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. Há expectativa para o lançamento do FreeStyle Libre Pro®, que usa o sensor que não requer calibração e armazena dados cegos de até 14 dias seguidos.

Poucos estudos reportaram benefícios do uso em curto prazo (de 3 a 5 dias) do CGM profissional.<sup>13,14</sup> Outros estudos não conseguiram demonstrar esse benefício.<sup>14,15</sup> Diversos autores demonstraram que o tempo mínimo para obter um padrão estável e reprodutível das curvas glicêmicas fica em torno de 12 a 15 dias.<sup>16-19</sup> Dessa forma, clínicos e pesquisado-

res devem ter cautela ao interpretar resultados retrospectivos de CGM com menos de 14 dias de dados.<sup>20</sup>

Existem duas principais aplicações para o 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 pode tomar uma conduta terapêutica. Podem-se observar as variações diárias da glicose e avaliar o efeito das 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 ser um indicativo para o CGM profissional. Algumas investigações de hipoglicemia (insulinoma, hipoglicemia reativa) também podem utilizá-lo para melhor elucidação. Outra aplicação proposta para ele é a pesquisa clínica; trata-se de ferramenta importante para a avaliação da farmacodinâmica das medicações.<sup>20</sup> Pode avaliar o efeito de uma determinada terapia ou comparar o efeito de duas ou mais terapias sobre as médias glicêmicas, variabilidade glicêmica, tempos em hiper e hipoglicemia, tempo no alvo, hipoglicemia noturna, fenômeno do alvorecer e hiperglicemias de rebote.

### rtCGM – CGM em tempo real (*real-time continuous glucose monitoring*)

O rtCGM é a modalidade de CGM em que o usuário pode verificar em tempo real o valor da sua glicose, assim como observar as tendências na 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 forma consistente o seu controle glicêmico. O rtCGM pode emitir alarmes pré-programados para avisar o paciente quando algum dos extremos é atingido.

O sistema de CGM Medtronic Guardian® REAL-Time oferece a funcionalidade do rtCGM. Outros sistemas estão disponíveis no exterior, dentre eles o Dexcom G6®, que permite compartilhar os dados de CGM na nuvem de dados da internet, possibilitando a visualização em tempo real por outras pessoas e profissionais de saúde, por meio de um aplicativo para *smartphone*. O Dexcom G6® é aprovado nos Estados Unidos para utilização no ajuste de dose de insulina e torna prática a vida de pais e cuidadores, que podem monitorar os níveis de glicose dos pacientes com diabetes a distância.

Atualmente, há uma evidência considerável baseada em estudos randomizados de que o uso do rtCGM melhora a qualidade do controle glicêmico de forma equivalente em pacientes com diabetes tipo 1, tanto usuários de sistema de infusão contínua de insulina (SICI) quanto aqueles em múltiplas doses de insulina (MDI), além de pacientes com diabetes tipo 2 em insulinoterapia intensiva.<sup>21-23</sup>

### isCGM – CGM com acesso intermitente (*intermittently scanned continuous glucose monitoring*)

O isCGM (às vezes referido como Flash CGM) atualmente é representado pelo único equipamento disponível no Brasil

desde 2016 (FreeStyle Libre®). Trata-se de um sensor de glicose com a pretensão de substituir as medidas de glicemia capilar, com uma tecnologia que utiliza glicose oxidase e complexos de ósmio para evitar a interferência de oxigênio e, por isso, não necessita de calibração pela glicemia capilar. Apresenta excelente acurácia e precisão (MARD ≈ 10%), e cada sensor dura 14 dias. Para a leitura da glicose intersticial, basta passar o leitor sobre o sensor ou mesmo fazer a leitura por meio de *smartphones* com a tecnologia NFC. É possível fazer uma leitura atualizada a cada minuto. Recomenda-se colocar o sensor na parte posterior do braço. Os dados obtidos podem ser baixados para um computador pelo *software* específico ou disponibilizados em nuvem, gerando um gráfico denominado perfil glicêmico ambulatorial (AGP), além de calcular as métricas de controle glicêmico e exibir informações diárias da glicose intersticial.

O isCGM pode ser considerado uma forma de monitoramento contínuo de glicose, apesar de não emitir alarmes sonoros. Nesse sistema, o usuário tem o conhecimento do valor e tendência de glicose apenas ao escanear o leitor sobre o sensor, o que pode ser realizado inúmeras vezes ao dia, com atualizações a cada minuto.

Suas principais limitações são o *lag time* próximo a 5 minutos e as discrepâncias que pode haver entre os valores de glicose intersticial nos momentos de hipoglicemia e nos momentos em que a glicose intersticial está subindo ou caindo rapidamente, conforme as setas de tendência. Nesses casos específicos, recomenda-se fazer a glicemia capilar caso seja um momento de tomada de decisão pelo paciente. Alguns pacientes relatam falta de acurácia do sensor nas primeiras horas de uso, que não costuma persistir nos dias subsequentes. Os sensores vendidos no Brasil têm um tempo de *start up* de 1 hora, para minimizar esse efeito das primeiras horas.

### rtCGM acoplado à bomba de insulina – *sensor-augmented pump (SAP)*

No Brasil, a bomba de insulina Medtronic Veo Paradigm® 722 apresenta essa funcionalidade SAP. Os dados do sensor são mostrados e atualizados na tela da bomba de insulina a cada 5 minutos, e 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 hiper ou hipoglicemia.

O monitoramento da glicemia capilar continua recomendado aos usuários de CGM no momento da tomada de decisões para manejar a hiper ou hipoglicemia, principalmente em momentos de hipoglicemia, quando a seta de tendência revela uma subida ou queda rápida ou se há incompatibilidade entre os sintomas do paciente e o valor de glicose apresentado pelo monitor.

O estudo STAR 3 mostrou uma redução significativa na HbA1c de pacientes com diabetes tipo 1 adultos e pediátricos que usaram o sistema acoplado bomba de insulina – rtCGM, quando comparados a pacientes em MDI sem sensor.<sup>24</sup> Um novo sistema SAP está programado para ser lançado no Brasil em breve pela Roche Diagnóstica®.

## CGM como parte do sistema de suspensão por hipoglicemia (*low-glucose suspend, LGS*)

Este sistema se assemelha ao SAP por emitir um alarme no momento em que o limite de hipoglicemia é previsto. Adicionalmente, se o alarme não for ouvido pelo paciente ou se os níveis de glicose atingirem o limiar de hipoglicemia, o sistema suspenderá a infusão de insulina pela bomba de infusão. Esse algoritmo simples reduz significativamente o risco de hipoglicemia noturna. Ocorrem uma redução de 38% na área sob a curva abaixo de 70 mg/dL e uma redução de 25% no tempo que o paciente passa na faixa de 51 a 70 mg/dL e mais de 50% de redução no tempo com a glicose  $\leq$  50mg/dL. Não há alterações da HbA1c, apesar da redução das hipoglicemias, assim como não há redução no tempo em hiperglicemia, quando comparado esse sistema ao SAP.<sup>25-27</sup> O equipamento Medtronic Paradigm VEO® (754) é o único disponível com essa funcionalidade.

## CGM como parte do sistema de suspensão por predição de hipoglicemia (*predictive low-glucose suspend, PGLS*)

Essa modalidade, a exemplo do LGS, usa a tecnologia do CGM acoplada à bomba de insulina para interromper a infusão de insulina e impedir o desenvolvimento de hipoglicemia. Nesse caso, o algoritmo é mais complexo do que o do LGS e consegue calcular e prever que o limite de hipoglicemia será atingido. O algoritmo preditivo faz com que a infusão de insulina seja interrompida 30 minutos antes de atingir o limiar de hipoglicemia. Esse sistema é representado no Brasil pela Medtronic 640G® e é capaz de reduzir o número e a duração dos episódios de hipoglicemia em todas as faixas etárias, quando comparado ao sistema LGS.<sup>28,29</sup>

## CGM como parte do sistema híbrido de alça fechada (*hybrid closed-loop, HCL*)

Neste sistema, o algoritmo complexo em alça fechada utiliza a tecnologia do CGM para controlar automaticamente a glicose nos períodos noturno e entre as refeições. O usuário controla apenas o seu *bolus* pré-refeição da mesma forma que o faz nos sistemas de alça aberta. Os estudos com o HCL demonstraram um aumento consistente no TIR, tempo em que os pacientes passam no intervalo-alvo (*time in range*, % tempo no alvo), uma redução no tempo em hiperglicemia e uma redução no tempo em hipoglicemia.<sup>30,31</sup> O sistema Medtronic 670G® é o primeiro HCL a ser lançado mundialmente e está disponível no Chile e nos Estados Unidos desde o ano de 2017.

## CGM como parte dos sistemas de alça fechada completamente automáticos de um ou dois hormônios (*closed-loop system, CLS*)

Esses sistemas ainda não estão disponíveis comercialmente, porém são capazes de controlar automaticamente os níveis de glicose sem a necessidade de interferência do usuário. O ob-

jetivo do sistema é fornecer uma tecnologia do tipo “use e esqueça”, no qual o algoritmo complexo utiliza os dados do CGM para regular automaticamente a infusão de insulina (sistema de um hormônio) ou de insulina e glucagon (sistema de dois hormônios), sem a necessidade de interferência do paciente. Os resultados preliminares com o CLS são bastante promissores, reduzindo de forma importante o tempo nas faixas de hiper e hipoglicemia e aumentando o tempo no alvo.<sup>32-35</sup>

## Sistemas independentes desenvolvidos fora da indústria ou das universidades

Apesar das incertezas com relação à segurança, deve-se reconhecer a importância da comunidade “we are not waiting”, que desenvolveu o Nightscout para o compartilhamento e monitoramento remoto dos níveis de glicose obtidos pelo rtCGM. A comunidade trabalha no desenvolvimento de um sistema de pâncreas artificial de acesso livre (OpenAPS).<sup>36,37</sup>

## Cuidados e habilidades necessários para o usuário<sup>38</sup>

### Antes de iniciar o uso de CGM

O paciente deve estar disposto a:

- Usar e supervisionar o funcionamento do CGM (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, fazer o processo de educação e treinamento sobre as habilidades necessárias para o uso da tecnologia, com o suporte de consultores da indústria de equipamentos;
- Acessar o uso do CGM e avaliar o risco de perda de habilidade do paciente para operar o sistema devido a mudanças cognitivas, físicas, relacionadas à idade, ou mesmo por outras questões que possam influenciar o acesso aos insumos, ameaçando a adesão e o uso adequado da tecnologia, como fatores econômicos, ou relacionados ao sistema de saúde;
- Estar capacitado ou ter uma equipe capacitada para fazer o *download* dos dados gerados;
- Prestar auxílio ao paciente nos relatórios e documentos burocráticos eventualmente necessários para acesso aos recursos no serviço público ou operadoras de saúde.

Antes de inserir um sistema de CGM, especialmente o rtCGM e os sistemas acoplados à bomba de insulina, deve-se reforçar junto ao paciente alguns conceitos, como o fato de não substituir totalmente a glicemia capilar. É importante também abordar fatores relacionados ao comportamento e autocuidado.

### Ao iniciar o CGM

Nesse momento, deve-se:

- Avaliar o conhecimento dos componentes do sistema: receptor, sensor e transmissor;

- Esclarecer a diferença e a interpretação do dado de CGM com relação ao de glicemia capilar;
- Aprender a usar as informações de tendência de glicose para fazer ajustes terapêuticos ou nas doses de insulina;
- Reforçar a importância do uso da glicemia capilar para calibrar os sistemas rtCGM, ou para confirmação em casos especiais no sistema isCGM;
- Orientar os cuidados com relação à escolha do local de colocação do sensor e cuidados locais;
- Orientar o paciente/usuário quanto aos cuidados com o uso dos alarmes, que devem ser configurados a fim de otimizar o benefício do paciente e minimizar o incômodo;
- No rtCGM, geralmente o foco inicial são os alertas de baixa ou naqueles de aviso de queda de glicose. Recomenda-se que os alarmes de alta sejam inicialmente desligados ou colocados acima do alvo, a fim de não gerar estresse ao usuário que ainda se adapta à tecnologia.

Anualmente, ou sempre que mudar de tecnologia (*upgrade*), deve-se reforçar o uso da automonitorização com glicemia capilar para calibração ou confirmação, assim como em relação aos cuidados locais no sítio de inserção do sensor.<sup>39,40</sup>

## Indicações para uso

### Diabetes tipo 1

Ao paciente com diabetes tipo 1 adulto está recomendado o uso de CGM especialmente nos casos em que há história de hipoglicemia grave, hipoglicemia assintomática, assim como para ajudar na correção das hiperglicemias. É importante a educação do usuário quanto à inserção, calibração e interpretação dos dados em tempo real.

#### **Adultos com HbA1c acima do alvo e que estejam dispostos e aptos a usar o CGM diariamente**

Estudos como o JDRF (*Juvenile Diabetes Research Foundation*) e outros mostraram que em adultos com HbA1c acima de 7%, a diminuição no controle pela HbA1c foi maior naqueles que usaram sistema de CGM-RT do que naqueles que usaram monitoração com a glicemia capilar. A diferença foi em torno de 0,5%, sendo que não foi acompanhada por aumento na incidência de hipoglicemia.<sup>41-43</sup> O benefício encontrado no estudo se manteve nos 6 meses observacionais seguintes, mesmo com menos consultas de acompanhamento e apresentando ainda menos hipoglicemias com a continuidade do uso do CGM. A redução na HbA1c foi semelhante entre quem usou bomba de insulina ou insulina em múltiplas aplicações diárias.<sup>44</sup>

#### **Adultos com DM1 bem controlado que estejam dispostos e aptos a usar o CGM diariamente**

O uso de rtCGM pode reduzir a frequência de hipoglicemia em relação ao monitoramento com glicemia capilar, em

pacientes com HbA1c < 7,0%, com manutenção do controle glicêmico e benéficos em longo prazo. Praticamente todos os indicadores de controle glicêmico favoreceram os grupos que usaram o CGM, incluindo menor tempo de glicemia abaixo de 60 mg/dL, maior tempo de glicemia entre 71 e 180 mg/dL, entre outros.<sup>44,45</sup> A melhora progressiva dos resultados com o tempo reforça a importância da educação e do treinamento para o melhor uso do CGM. Em pacientes adultos com bom controle, o uso do CGM pode diminuir o tempo em hipoglicemia em até 50%.<sup>46</sup>

#### **Em crianças e adolescentes com DM1, pode ser recomendado o CGM nas seguintes situações<sup>47</sup>**

- Criança ou adolescente que faça muitas medições de glicemia capilar;
- Episódios de hipoglicemia grave;
- Hipoglicemia não reconhecida, especialmente em crianças mais novas;
- Hipoglicemias noturnas;
- Variabilidade muito grande das medidas de glicose, independentemente da HbA1c;
- Controle glicêmico subótimo, com HbA1c acima do alvo.
- HbA1c no alvo, mas com o desejo de manter glicemias adequadas minimizando os riscos de hipoglicemias.

A persistência do uso do CGM é menor nas crianças e nos adolescentes do que em adultos, assim é fundamental um reforço especial nos aspectos educativos e motivacionais do uso da tecnologia, com mais treinamento, assim como com acompanhamento clínico mais frequente, possibilitando à criança maior sucesso no convívio com a tecnologia.

### Diabetes tipo 2

Apesar de a população de pacientes com DM2 ser muito maior, os dados são menos claros a respeito das vantagens do CGM nessa população. Enquanto a HbA1c é um marcador estabelecido para as complicações do diabetes tipo 2 e permanece sendo o padrão-ouro na avaliação do controle glicêmico, o CGM pode ser útil para tomar decisões personalizadas a respeito da terapia em uma era da medicina de precisão.<sup>48</sup>

As recomendações aqui apresentadas são baseadas em três estudos clínicos randomizados e um estudo menor com resultados similares, além de uma revisão de literatura, que indicam que o rtCGM e o isCGM são altamente aplicáveis nos cuidados de pacientes com diabetes tipo 2, não apenas para promover reduções na HbA1c, mas também para identificar episódios hipoglicêmicos que não seriam identificados pela glicemia capilar e para manejar a variabilidade glicêmica.<sup>49-51</sup>

As evidências em diabetes tipo 2 estão divididas conforme a terapia utilizada, ou seja, os pacientes DM2 que usam insulino terapia basal-*bolus*, e outro grupo, formado por aqueles que usam tratamento com medicamentos antidiabéticos com ou sem insulina basal. O CGM pode ser utilizado no DM2 no modo contínuo (rtCGM ou isCGM) ou de forma intermitente por curtos períodos (CGM profissional).



## DM2 em uso de múltiplas doses de insulina ou bomba de insulina

Por apresentarem diversas características similares no que diz respeito à instabilidade glicêmica e alta variabilidade, a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 em uso de MDI pode se beneficiar do uso do CGM da mesma forma que aqueles com diabetes tipo 1. Pacientes com DM2 e hipoglicemias severas frequentes e falta de percepção das hipoglicemias também são bons candidatos ao CGM, assim como aqueles com DM1.<sup>48</sup>

As diretrizes atuais das sociedades de endocrinologia e diabetes norte-americanas se posicionam da seguinte forma: a *Endocrine Society* recomenda o uso intermitente e de curto prazo em pacientes não usuários de insulina em *bolus*.<sup>52</sup> A *American Association of Clinical Endocrinologists* determina que o CGM pode ser útil aos pacientes com falta de percepção da hipoglicemia, hiperglicemias não reconhecidas, pacientes de risco para hipoglicemia e pacientes em MDI, independentemente do tipo de diabetes.<sup>7</sup> Os *Standards of Care 2019* da *American Diabetes Association* recomenda o uso de CGM para todos os pacientes com diabetes que apresentam falta de percepção da hipoglicemia e hipoglicemias frequentes. Acrescenta, ainda, que o rtCGM deve ser considerado em crianças e adolescentes com DM1 em MDI em uso de bomba de insulina a fim de melhorar o controle e reduzir o risco de hipoglicemia. O consenso reforça que o CGM deve ser usado diário ou quase diariamente para o máximo benefício terapêutico.<sup>53</sup>

O *Daily Injections and Continuous Glucose Monitoring in Diabetes* (DIaMonD) é um estudo randomizado de 6 meses que compara o uso do rtCGM com o SMBG para otimizar o controle glicêmico em indivíduos com DM1 e DM2 em múltiplas injeções de insulina. O braço dos pacientes com DM2 mostrou que, também nesses pacientes, aqueles que usaram CGM diariamente ou quase diariamente apresentaram melhora do controle glicêmico em relação ao monitoramento tradicional, sem ter mostrado diferença na hipoglicemia documentada ou mesmo nos parâmetros de qualidade de vida.<sup>54</sup>

O uso do iCGM em pacientes com DM2 em MDI demonstrou redução superior a 50% no risco de hipoglicemia quando comparados a pacientes que realizaram apenas a glicemia capilar (BGM). Houve redução de 90% no número de testes de glicemia capilar e média de 8,3 escaneamentos ao dia, além de significativa melhora em parâmetros de qualidade de vida.<sup>23</sup>

## DM2 sem uso de insulina prandial (medicamentos antidiabéticos com ou sem insulina basal)

Vigersky *et al.* conduziram um estudo clínico randomizado com 100 indivíduos com DM2 sem uso de insulina prandial.<sup>51</sup> Os pacientes utilizavam diversas terapias, incluindo dieta e exercício apenas ou várias combinações de medicações antidiabéticas, incluindo insulina basal. Os sujeitos foram randomizados para o uso intermitente do rtCGM por 12 semanas (2 semanas com e 1 semana sem o CGM) e comparados com o grupo de glicemia capilar (SMBG) quatro vezes ao dia. A redução de HbA1c foi significativamente maior em

todos os grupos que usaram o CGM, independentemente do tratamento de base utilizado para o DM2.

A queda da HbA1c ocorreu sem a intensificação do tratamento e sem o aumento na incidência de hipoglicemias, sugerindo que um dos principais benefícios do CGM-RT no DM2 seja a modificação de comportamento e estilo de vida. Outros estudos também corroboram com a ideia de que o uso intermitente e por curtos períodos é capaz de promover melhora significativa da HbA1c em pacientes com diabetes tipo 2 que não estejam em uso de insulina prandial com HbA1c inicial > 7%.<sup>49,50,55</sup>

O rtCGM, o CGM profissional ou o iCGM podem ser usados sem a necessidade de aquisição do equipamento pelo paciente, que retorna à clínica ou ao consultório após 3, 6 ou 14 dias para a leitura e a interpretação dos dados e subsequente ajuste terapêutico. Assim, o rtCGM e o iCGM podem induzir melhorias no estilo de vida no que diz respeito à dieta e atividade física, auxiliar no ajuste da terapia e promover melhoras no controle glicêmico superiores àquelas observadas com o uso da glicemia capilar.<sup>55</sup>

## Gestação

Os benefícios do CGM em mulheres grávidas com diabetes prévio têm sido estudados, e em mulheres com DM1 ele mostrou melhora nos níveis de HbA1c e nos desfechos neonatais. Por outro lado, o uso intermitente de CGM na gestação não mostrou alteração nos desfechos neonatais tanto em mulheres com DM1 quanto naquelas com diabetes gestacional.<sup>56-58</sup>

## Atividade física em pacientes com diabetes

As informações de glicemia em tempo real, assim como de tendência na glicose, podem ser úteis na prevenção de hipoglicemias no exercício. Além disso, CGM acoplado a SAP pode oferecer ainda mais proteção contra hipoglicemia no exercício físico. Entretanto, ainda há dúvida com relação à acurácia do sensor durante o exercício físico. O CGM é uma ferramenta útil para monitorar as tendências a glicemia, mas não deve ainda substituir totalmente a glicemia capilar durante o exercício físico. O benefício do uso do CGM durante o exercício físico permanece controverso; alguns estudos mostram melhor identificação de hipoglicemias assintomáticas, outros sugerem mudança na acurácia e na adesão à usabilidade do sensor, com dificuldades na adesividade durante o exercício físico e irritações de pele. Apesar de ser uma ferramenta importante no acompanhamento das tendências de glicose no exercício e de prevenir hipoglicemia pós-exercício, o CGM ainda não deve ser considerado para substituir totalmente a glicemia capilar.<sup>59-63</sup>

## CGM e novas métricas no controle glicêmico

A HbA1c é o padrão-ouro como avaliação do controle glicêmico desde a publicação dos estudos DCCT e UKPDS, que demonstraram a forte correlação entre níveis de HbA1c e ris-



co de complicações crônicas do diabetes. Entretanto, a HbA1c reflete a média da glicose, mas não fornece informação sobre hipoglicemias ou variabilidade glicêmica. Com a popularização do uso do CGM, há maior facilidade em avaliar parâmetros não apenas de variabilidade glicêmica, mas também de tempo de exposição a normo, hipo ou hiperglicemias. Em 2017, foi publicado o consenso internacional de CGM, pro-

pondo uma padronização na maneira de reportar os dados de CGM. Algumas publicações correlacionaram o tempo no alvo (TIR) com a HbA1c, sugerindo o seu uso como marcador de complicações no DM1 e DM2. Já há a validação para estudos clínicos em DM1, mas não ainda em DM2. Em 2019, o consenso internacional de TIR propôs as seguintes metas (Tabela 1).<sup>64-68</sup>

**Tabela 1.** Metas de tempo no alvo por tipo de diabetes (valores de glicose em mg/dL).

Tipo de DM	Meta de TIR (70 a 180)	Tempo abaixo do alvo	Tempo acima do alvo
1 e 2	> 70%	< 4% abaixo de 70 mg/dL < 1% abaixo de 54 mg/dL	Menor possível
Meta de TIR (63 a 140)			
DM1 – gestante	> 70%	< 4% abaixo de 63 mg/dL	> 25% > 140 mg/dL

## Uso das setas de tendência

O posicionamento oficial da SBD nº 03/2019 (Utilização de setas de tendência para pacientes com diabetes *mellitus* em monitorização contínua de glicose) sugere que uma das importantes vantagens do CGM como forma de automonitorização da glicose, em relação à utilização apenas da glicemia capilar, é a presença das setas de tendência. Estas setas, identificadas tanto no rtCGM quanto no isCGM, são baseadas na

variação da glicose subcutânea dos 15 minutos anteriores e permitem estimar a velocidade de elevação ou declínio da glicose nos 30 minutos subsequentes (Tabelas 2 e 3). As setas de tendência podem ser importantes na tomada de decisões pelos pacientes, em tempo real. O objetivo é orientar profissionais de saúde quanto ao uso racional de setas de tendência, para que estes orientem adequadamente seus pacientes, visando melhorar o controle metabólico minimizando o risco de hipoglicemia ou hiperglicemia.<sup>69</sup>

**Tabela 2.** Velocidade de alteração da glicose por minuto, para cada sensor (em mg/dL/min).

Seta	Abbott FreeStyle Libre®/ Senseonics Eversense	Medtronic Veo	Medtronic 640G®	Dexcom®
↑↑↑	ND	ND	> 3	ND
↑↑	ND	> 2	2-3	> 3
↑	> 2	1-2	1-2	2-3
↗	1-2	ND	ND	1-2
→	< 1	ND	ND	< 1
↘	1-2	ND	ND	1-2
↓	> 2	1-2	1-2	2-3
↓↓	ND	> 2	2-3	> 3
↓↓↓	ND	ND	> 3	ND

ND: não disponível.

**Tabela 3.** Alteração estimada da glicose em 30 minutos, para cada sensor (em mg/dL).

Seta	Abbott FreeStyle Libre®/ Senseonics Eversense	Medtronic Veo	Medtronic 640G®	Dexcom®
↑↑↑	ND	ND	> 90	ND
↑↑	ND	> 60	60-90	> 90
↑	> 60	30-60	30-60	60-90
↗	30-60	ND	ND	30-60
→	< 30	ND	ND	< 30
↘	30-60	ND	ND	30-60
↓	> 60	30-60	30-60	60-90
↓↓	ND	> 60	60-90	> 90
↓↓↓	ND	ND	> 90	ND

ND: não disponível.

O posicionamento nº 03/2019 sugere o uso de setas (Tabela 4) ou para o manejo da hiperglicemia em pacientes de tendência para melhorar o tratamento da hipoglicemia com terapia basal-bolus em MDI ou SICI (Quadro 1).

**Tabela 4.** Utilização das setas de tendência no tratamento da hipoglicemia (glicose < 70 mg/dL) – não aplicável às bombas de insulina Medtronic dos modelos 640G®, 670G® e superiores.

Sensor		Conduta
Abbott	Medtronic	
↑, ↗	↑↑↑, ↑↑, ↑	Ingesta usual de carboidratos
→	→	Ingesta de carboidratos de ação rápida na quantidade usual
↘, ↓	↓↓↓, ↓↓, ↓	Dobrar quantidade de ingesta de carboidratos e usar carboidratos de ação rápida

**Quadro 1.** Como calcular o bolus de insulina utilizando ajustes de acordo com as setas de tendências.

1. Calcular a quantidade de carboidratos ingerida (no caso de administração pré-prandial) e a dose de insulina necessária para cobrir a refeição de acordo com a relação insulina/carboidratos. Exemplo: ingesta de 60 g de carboidratos e relação insulina/carboidratos 1:15; dose calculada: 60/15 = 4 unidades.
2. Observar a glicose aferida. Calcular a correção de acordo com o fator de sensibilidade e o alvo da glicose (na maioria dos casos, 100 mg/dL para período pré-prandial) e personalizar para o período pós-prandial. Exemplo: alvo glicêmico 100 mg/dL; glicose atual 180 mg/dL; fator de sensibilidade 40 mg/dL; dose calculada: 180-100/40; 80/40 = 2 unidades.
3. Observar a seta de tendência e identificar nas tabelas apropriadas o ajuste necessário neste caso. Exemplo: seta inclinada para cima no iCGM ↗: + 1,5 unidade.
Ao final, os três valores devem ser adicionados para cálculo final do bolus. No exemplo do Quadro, o valor total seria 4 + 2 + 1,5 = 7,5 unidades (caso o paciente estivesse em uso de caneta de insulina com ajuste de 1 em 1 unidade, a dose poderia ser arredondada para 7 unidades). Todas essas etapas poderão ser realizadas por meio de aplicativos apropriados, que calculem todas as três etapas e as somem.

As Tabelas de 5 a 10, por sua vez, apresentam as sugestões de ajuste de dose de insulina com base no valor aferido de glicose e fator de sensibilidade, para cada tipo de paciente.

**Tabela 5.** Aplicação das setas de tendências na prática clínica para canetas de insulina ultrarrápidas com dosagem de escala de 0,5/0,5 unidade ou bombas de insulina (Abbot FreeStyle Libre®/Roche) – adultos.

FS: < 25 mg/dL			
Setas	70-180	181-250	> 250
↑	+2,5	+3,5	+4
↗	+1,5	+2,5	+3
→	+0	+0	+0
↘	-2,5	-2	-2,5
↓	-3,5	-3	-3,5
FS: 25 a 49 mg/dL			
↑	+2	+2,5	+3
↗	+1	+1,5	+2
→	+0	+0	+0
↘	-1,5	-1	-1
↓	-2,5	-2	-2
FS: 50 a 74 mg/dL			
↑	+1	+1,5	+2
↗	+0,5	+1	+1,5
→	+0	+0	+0
↘	-1	-0,5	-0,5
↓	-1,5	-1	-1
FS: ≥ 75 mg/dL			
↑	+0,5	+1	+1,5
↗	+0,5	+0,5	+1
→	+0	+0	+0

FS: $\geq 75$ mg/dL			
Setas	70-180	181-250	> 250
↘	-0,5	-0,5	-0
↓	-1	-1	-0,5

**Tabela 6.** Aplicação das setas de tendências na prática clínica para canetas de insulina ultrarrápidas com dosagem de escala de 1/1 unidade (Abbot FreeStyle Libre®/Roche).

FS: < 10 mg/dL			
Setas	70-180	181-250	> 250
↑	+4	+5	+6
↗	+3	+4	+5
→	+0	+0	+0
↘	-3	-3	-3
↓	-4	-4	-4
FS: 10 a 25 mg/dL			
↑	+2	+3	+4
↗	+1	+2	+3
→	+0	+0	+0
↘	-3	-2	-3
↓	-4	-3	-4
FS: 25 a 49 mg/dL			
↑	+2	+2	+3
↗	+1	+1	+2
→	+0	+0	+0
↘	-2	-1	-1
↓	-3	-2	-2
FS: 50 a 74 mg/dL			
↑	+1	+1	+2
↗	+0	+1	+1
→	+0	+0	+0
↘	-1	-1	-1
↓	-2	-1	-1
FS: $\geq 75$ mg/dL			
↑	+0	+1	+1
↗	+0	+0	+1
→	+0	+0	+0
↘	-1	-1	-0
↓	-1	-1	-1

**Tabela 7.** Aplicação das setas de tendências na prática clínica para canetas de insulina ultrarrápidas com dosagem de escala de 0,5/0,5 unidade ou bombas de insulina (Abbot FreeStyle Libre®/Roche) – crianças e adolescentes.

FS: 25 a 49 mg/dL			
Setas	70-180	181-250	> 250
↑	+1	+2	+3
↗	+0,5	+1	+2
→	+0	+0	+0
↘	-1	-1	-1
↓	-2	-2	-2

FS: 50 a 74 mg/dL			
Setas	70-180	181-250	> 250
↑	+0,5	+1	+2
↗	+0	+0,5	+1,5
→	+0	+0	+0
↘	-0,5	-0,5	-0,5
↓	-1	-1	-1
FS: 75 a 124 mg/dL			
↑	+0	+0,5	+1,5
↗	+0	+0	+1
→	+0	+0	+0
↘	-0,5	-0,5	-0,5
↓	-1	-1,0*	-0,5
FS: 125 a 199 mg/dL			
↑	+0	+0	+1
↗	+0	+0	+0,5
→	+0	+0	+0
↘	-0,5	-0,5**	-0,5
↓	-1	-0,5	-0,5
FS: ≥ 200 mg/dL			
↑	+0	+0	+0,5
↗	+0	+0	+0*****
→	+0	+0	+0
↘	-0,5	-0,5****	-0,5**
↓	-1***	-0,5**	-0,5

\* Caso esteja em uso de bomba de insulina, utilizar -0,7.

\*\* Caso esteja em uso de bomba de insulina, utilizar -0,3.

\*\*\* Caso esteja em uso de bomba de insulina, utilizar -0,75.

\*\*\*\* Caso esteja em uso de bomba de insulina, utilizar -0,2.

\*\*\*\*\* Caso esteja em uso de bomba de insulina, utilizar +0,75.

**Tabela 8.** Aplicação das setas de tendências na prática clínica para canetas de insulina ultrarrápidas com dosagem de escala de 1/1 unidade (Abbot FreeStyle Libre®/Roche) – crianças e adolescentes.

FS: 25 a 49 mg/dL			
Setas	70-180	181-250	> 250
↑	+1	+2	+3
↗	+0	+1	+2
→	+0	+0	+0
↘	-1	-1	-1
↓	-2	-2	-2
FS: 50 a 74 mg/dL			
↑	+0	+1	+2
↗	+0	+0	+1
→	+0	+0	+0
↘	-1	-1	-1
↓	-1	-1	-1
FS: ≥ 75 a 124 mg/dL			
↑	+0	+0	+1
↗	+0	+0	+1

FS: $\geq 75$ a 124 mg/dL			
Setas	70-180	181-250	> 250
→	+0	+0	+0
↘	-1	-1	-1
↓	-1	-1	-1

**Tabela 9.** Aplicação das setas de tendências na prática clínica para usuários de bomba de insulina Medtronic – adultos – não aplicável aos modelos 640G®, 670G® e superiores.

FS: < 25 mg/dL			
Setas	70-180	181-250	> 250
↑↑↑	+3,5	+4,5	+5
↑↑	+2,5	+3,5	+4
↑	+1,5	+2,5	+3
→	+0	+0	+0
↓	-2,5	-2	-2,5
↓↓	-3,5	-3	-3,5
↓↓↓	-4,5	-4	-4
FS: 25 a 49 mg/dL			
↑↑↑	+2,5	+3,5	+4
↑↑	+2	+2,5	+3
↑	+1	+1,5	+2
→	+0	+0	+0
↓	-1,5	-1	-1
↓↓	-2,5	-2	-2
↓↓↓	-3,5	-3	-2,5
FS: 50 a 74 mg/dL			
↑↑↑	+1,5	+2,5	+3
↑↑	+1	+1,5	+2
↑	+0,5	+1	+1,5
→	+0	+0	+0
↓	-1	-0,5	-0,5
↓↓	-1,5	-1	-1
↓↓↓	-2,5	-1,5	-1
FS: $\geq 75$ mg/dL			
↑↑↑	+1	+1,5	+2
↑↑	+0,5	+1	+1,5
↑	+0,5	+0,5	+1
→	+0	+0	+0
↓	-0,5	-0,5	-0
↓↓	-1	-1	-0,5
↓↓↓	-1,5	-1	-0,5

**Tabela 10.** Aplicação das setas de tendências na prática clínica para usuários de bomba de insulina Medtronic – crianças e adolescentes – não aplicável aos modelos 640G®, 670G® e superiores.

FS: 25 a 49 mg/dL			
Setas	70-180	181-250	> 250
↑↑↑	+2	+3	+4
↑↑	+1	+2	+3
↑	+0,5	+1	+2



FS: 25 a 49 mg/dL			
Setas	70-180	181-250	> 250
→	+0	+0	+0
↓	-1	-1	-1
↓↓	-2	-2	-2
↓↓↓	-3	-3	-3
FS: 50 a 74 mg/dL			
↑↑↑	+1	+2	+3
↑↑	+0,5	+1	+2
↑	+0	+0,5	+1,5
→	+0	+0	+0
↓	-0,5	-0,5	-0,5
↓↓	-1	-1	-1
↓↓↓	-2	-2	-1,5
FS: 75 a 124 mg/dL			
↑↑↑	+0,5	+1	+2
↑↑	+0	+0,5	+1,5
↑	+0	+0	+1
→	+0	+0	+0
↓	-0,5	-0,5	-0,5
↓↓	-1	-0,7	-0,5
↓↓↓	-1,5	-1	-1
FS: 125 a 199 mg/dL			
↑↑↑	+0,5	+0,5	+1,5
↑↑	+0	+0	+1
↑	+0	+0	+0,5
→	+0	+0	+0
↓	-0,5	-0,3	-0,5
↓↓	-1	-0,5	-0,5
↓↓↓	-1,5	-0,7	-0,5
FS: ≥ 200 mg/dL			
↑↑↑	+0,25	+0,3	+0,75
↑↑	+0	+0	+0,5
↑	+0	+0	+0,25
→	+0	+0	+0
↓	-0,5	-0,2	-0,3
↓↓	-0,75	-0,3	-0,5
↓↓↓	-1	-0,5	-0,5

Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O CGM-profissional traz benefícios na melhora do controle glicêmico a pacientes com DM1 e DM2.	B
O tempo recomendado de uso para uma análise confiável e reprodutível de um CGM é de 14 dias.	B
O CGM profissional tem aplicabilidade na pesquisa clínica para o estudo da farmacodinâmica das medicações e dos efeitos das terapias.	B
O rtCGM e o isCGM melhoram a qualidade do controle glicêmico e reduzem hipoglicemias em crianças e adolescentes com DM1 usuários de SICI ou de MDI.	B

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O rtCGM, se usado apropriadamente todos os dias, associado a regimes intensivos de insulina, é uma ferramenta útil para reduzir a HbA1c em adultos com DM1 e que não conseguem atingir os seus alvos.	A
Os modelos de CGM acoplados à bomba de insulina (SAP, LGS, PLGS) podem ser considerados para crianças, adolescentes e adultos para melhorar o controle glicêmico sem o aumento das hipoglicemias ou das hipoglicemias severas. Os benefícios se correlacionam com a adesão ao uso do dispositivo.	A
O CGM acoplado ao sistema de suspensão por predição de hipoglicemia (PLGS) é mais eficaz que os sistemas LGS e SAP na redução do número e da duração dos episódios de hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 1.	B
O rtCGM pode ser usado efetivamente para melhorar a HbA1c e os desfechos neonatais em gestantes com DM1.	B
O isCGM pode ser considerado substituto da automonitorização por glicemia capilar em adultos com diabetes que requerem múltiplos testes diários.	C
O rtCGM e o isCGM podem contribuir com a redução dos episódios de hipoglicemia severa e de hipoglicemia assintomática em pacientes com diabetes tipo 2 com histórico prévio dessas ocorrências.	B
O CGM-RT ou Flash CGM de forma intermitente por curtos períodos é útil a pacientes com diabetes tipo 2 que não estejam em tratamento basal- <i>bolus</i> e tenham HbA1c > 7%.	D
O uso de CGM na atividade física, apesar de alguma dúvida quanto à acurácia, pode contribuir para identificar episódios de hipoglicemia assintomática ou após o exercício.	B
Quando prescrever um CGM, uma educação em diabetes robusta, treinamento e suporte são necessários para que os resultados sejam satisfatórios.	D
Pessoas com indicação ou que obtiveram bons resultados com o CGM devem ter o acesso garantido por meio das fontes pagadoras.	D

CGM: monitorização contínua de glicose; DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; RT-CGM: monitorização contínua de glicose em tempo real; SICI: 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(S2):S223-S233.
- 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 (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, Bergensal 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. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Lee JM, Hirschfeld E, Wedding J. A patient-designed do-it-yourself mobile technology system for diabetes. *JAMA*. 2016;315(14):1447-8.
37. Lewis D, Leibrand S; #OpenAPS Community. Real-world use of open source artificial pancreas systems. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(6):1411.
38. 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.
39. 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.
40. Gilliam LK, Hirsch IB. Practical aspects of real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(suppl 1):S75-S82.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S71-S80.
54. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):365-374.
55. 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.
56. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10110):2347-59.
57. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1877-83.
58. Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2016;6:19920.
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.
64. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21(2):81-5.
65. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2370-6.
66. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-5.
67. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-164.
68. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603.
69. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial nº 03/2019 - Utilização de setas de tendência para pacientes com diabetes mellitus em monitorização contínua de glicose.

## **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).<sup>1</sup> A escolha desse medicamento baseia-se nos seguintes aspectos: mecanismos de resistência à insulina (RI), falência progressiva da célula beta, 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).<sup>2,3</sup> A glicemia é considerada uma variável contínua de risco, da mesma forma

que outros fatores de risco cardiovascular (A).<sup>2,3</sup> Idealmente, no tratamento do DM2 é preciso tentar alcançar níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto viável, minimizando sempre que possível o risco de hipoglicemia. 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%.<sup>3,4</sup> Ressalte-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, considerando valores individualizados de HbA1c.<sup>5</sup> Nesse sentido, indica-se o início de uso dos agentes antidiabéticos quando os valores glicêmicos encontrados em jejum e/ou pós-prandiais estão acima dos requeridos para o diagnóstico de diabetes.<sup>4,5</sup>

**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
<b>Sulfonilureias</b>						
Clorpropamida 125 a 500 Glibenclamida 2,5 a 20 Glipizida 2,5 a 20 Gliclazida 40 a 320 Gliclazida MR 30 a 120 Glimepirida 1 a 8 Uma a duas tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	60 a 70	1,5 a 2	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
<b>Metiglinidas</b>						
Repaglinida 0,5 a 16 Nateglinida 120 a 360 Três tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	20 a 30	1 a 1,5	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
<b>Biguanidas</b>						
Metformina 1.000 a 2.550 Duas a três tomadas/dia Metformina XR 1.000 a 2.550 Duas a três tomadas/dia	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 gastrintestinais Deficiência de vitamina B12 Risco de acidose láctica (raro)	Gravidez, insuficiência renal (TFG < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), insuficiências hepática, cardíaca ou pulmonar e acidose grave
<b>Inibidores da α-glicosidase</b>						
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
<b>Glitazonas</b>						
Pioglitazona 15 a 45 Uma tomada/dia	Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)	35 a 65*	0,5 a 1,4*	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
<b>Gliptinas (inibidores da DPP-4)</b>						
Sitagliptina 50 ou 100 Uma ou duas tomadas/dia Vildagliptina 50 Duas tomadas/dia Saxagliptina 2,5 ou 5 Uma tomada/dia Linagliptina 5 Uma tomada/dia Alogliptina 6,25, 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
<b>Mimético e análogo do GLP-1</b>						
<p>Exenatida 5 e 10 mcg Uma injeção antes do desjejum e outra antes do jantar, via SC</p> <p>Exenatida de liberação prolongada 2 Uma vez por semana, via SC</p> <p>Liraglutida 0,6, 1,2 e 1,8 Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário, via SC, independentemente do horário da refeição</p> <p>Lixisenatida 10 e 20 mcg Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário, via SC, independentemente do horário da refeição</p> <p>Dulaglutida 0,75 e 1,5 Uma injeção uma vez por semana, via SC</p> <p>Semaglutida 0,25, 0,5 e 1 mg uma vez por semana</p>	<p>Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e da secreção de insulina, além da redução de glucagon</p> <p>Retardo do esvaziamento gástrico</p> <p>Saciedade</p>	30*	0,8 a 1,2 De até 1,8% com semaglutida	<p>Aumento da massa de células β em modelos animais</p> <p>Redução do peso</p> <p>Redução da pressão arterial sistólica</p> <p>Rara hipoglicemia</p> <p>Redução da variabilidade da glicose pós-prandial</p> <p>Redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DCV (liraglutida – LEADER; dulaglutida – REWIND; semaglutida – SUSTAIN-6)</p>	<p>Hipoglicemia, principalmente quando associado a secretagogos</p> <p>Náusea, vômitos e diarreia</p> <p>Aumento da frequência cardíaca</p> <p>Possibilidade de pancreatite aguda</p> <p>Injetável</p>	<p>Hipersensibilidade aos componentes do medicamento</p>
<b>Inibidores do SGLT2</b>						
<p>Dapagliflozina 5 a 10 Uma vez ao dia, em qualquer horário</p> <p>Empagliflozina 10 a 25 Uma vez ao dia, em qualquer horário</p> <p>Canagliflozina 100 a 300 Uma vez ao dia, em qualquer horário</p>	<p>Inibidor de receptor SGLT2</p> <p>Prevenção da reabsorção de glicose no túbulo proximal renal</p> <p>Promoção de glicosúria</p>	30*	0,5 a 1	<p>Rara hipoglicemia</p> <p>Redução do peso</p> <p>Redução da pressão arterial</p> <p>Redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DCV (empagliflozina – EMPA-REG); canagliflozina – CANVAS</p> <p>Benefício das três medicações na internação por insuficiência cardíaca</p>	<p>Infecção genital</p> <p>Infecção urinária</p> <p>Poliúria</p> <p>Depleção de volume, hipotensão e confusão mental</p> <p>Aumento do LDL-c</p> <p>Aumento transitório da creatinina</p> <p>Cetoacidose diabética</p>	<p>Não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com TFG estimada persistentemente inferior a 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> – MDRD ou depuração de creatinina persistentemente menor ou igual a 60 mL/min – Cockcroft-Gault)</p>

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: *American Diabetes Association*, 2017.<sup>6</sup>

## Agentes antidiabéticos

Os agentes antidiabéticos orais (Tabela 1) são medicamentos que reduzem a glicemia, a fim de mantê-la em níveis normais (em jejum < 100 mg/dL e pós-prandial < 140 mg/dL).<sup>1,5</sup> 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 alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas); 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 peptídios insulino-trópicos dependentes de glicose. Esses fármacos incretinomiméticos são capazes de aumentar a secreção de insulina apenas quando a glicemia se eleva. Em contrapartida, controlam o incremento inadequado do glucagon pós-prandial observado nos pacientes com diabetes. 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 que não têm diabetes. Pertencem a essa família medicamentos de ação parecida com a do GLP-1 (miméticos [exenatida] e análogos [liraglutida, lisenatida, dulaglutida e semaglutida]) 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, como liberação de insulina, redução da velocidade de esvaziamento gástrico e inibição da secreção de glucagon.<sup>6,7</sup>

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 tipo 2 (*sodium/glucose cotransporter 2*, SGLT2) – reduz a glicemia pela inibição da reabsorção de glicose nos rins, promovendo glicosúria. Dessa maneira, pode controlar a glicemia independentemente da secreção e da ação da insulina, com conseqüente menor risco de hipoglicemia, podendo favorecer a perda de peso.<sup>7-13</sup> Com finalidade prática, os antidiabéticos são classificados em quatro categorias:

- Os que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes);
- Os que não aumentam a secreção de insulina (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 (clor-

propamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida) e promovem queda de 1,5 a 2% na HbA1c. Já as últimas apresentam menor tempo de ação, cobrindo principalmente o período pós-prandial, com redução de 1% da HbA1c com a nateglinida e de 1,5 a 2% com a repaglinida. Os eventos adversos mais comuns são ganhos de peso e maior frequência de hipoglicemia.<sup>1,5-7,10</sup>

### Agentes que não aumentam a secreção de insulina

Esses medicamentos associam-se a um menor risco de hipoglicemia (se usados em monoterapia), portanto podem ser utilizados desde o início da doença. Fazem parte desse grupo acarbose (inibidor da alfa-glicosidase), metformina (biguanida) e pioglitazona (tiazolidinediona ou glitazona).<sup>6</sup>

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. Os comprimidos devem ser tomados antes de cada refeição. Pode causar efeitos adversos gastrintestinais.<sup>1,9,10,14</sup>

A metformina tem efeito anti-hiperglicemiante, reduzindo a produção hepática de glicose, além de ação sensibilizadora periférica mais discreta. É a primeira opção de tratamento, quando o paciente não apresenta contraindicação (A). Em média, a metformina reduz a HbA1c em 1,5 a 2%, mas pode promover intolerância gastrintestinal e é contraindicada na insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min). Na insuficiência renal moderada, deve ter a sua dose reduzida em 50% (TFG entre 30 e 45 mL/min). A apresentação de liberação prolongada (*extended release*, XR) causa menor incidência de efeitos gastrintestinais.<sup>1,10,15</sup> O uso de metformina em 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 medicação, principalmente aqueles com anemia ou neuropatia periférica.<sup>6,7,16</sup>

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 beta e de postergar a deterioração pancreática (embora tais evidências ainda careçam de comprovação em humanos). As glitazonas reduzem a HbA1c em 1 a 1,4%, em média.<sup>1,10</sup> Os possíveis eventos adversos são retenção hídrica e ganho de peso, com aumento do risco de insuficiência cardíaca e de fraturas.<sup>1,10,17</sup> 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.<sup>18,19</sup> Estudos com a pioglitazona não confirmaram o aumento da morte cardiovascular, porém houve aumento do número de internações por insuficiência cardíaca.<sup>6,7,20</sup>

## 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 alfa pancreática, tem como função manter a glicemia no período de jejum, devendo ter seus níveis reduzidos no pós-prandial. Pacientes com DM2 apresentam diminuição dos níveis de GLP-1 no estado pós-prandial, contribuindo para a redução do estímulo fisiológico da secreção de insulina e impedindo a supressão do glucagon. Como o GLP-1 é inativado pela enzima DPP-4, sua meia-vida média é extremamente curta, e, com o uso de inibidores dessa enzima, os níveis de GLP-1 ativo aumentam em duas a três vezes. Podem ser utilizados em pacientes com insuficiência renal grave com o ajuste da dose, exceto a linagliptina, a única que não o requer.<sup>11,12</sup>

A utilização das gliptinas em monoterapia pode promover redução da HbA1c em 0,6 a 0,8%; no entanto, conforme a população estudada e os valores iniciais de HbA1c (> 9%), as reduções observadas podem ser maiores. São neutras em relação a efeitos no peso. Esses medicamentos podem ser usados em associação a metformina, glitazonas, sulfonilureias, inibidores do SGLT2 e 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 basal.<sup>6,7,20</sup>

O *Food and Drug Administration* (FDA) lançou um alerta sobre a família de inibidores da DPP-4, informando que ela 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 entrar em contato com seu médico, que avaliará o benefício da manutenção.<sup>21</sup> A saxagliptina e a alogliptina foram associadas a um maior risco de insuficiência cardíaca, principalmente nos indivíduos com insuficiência cardíaca preexistente ou disfunção renal, devendo ter atenção especial nesse grupo.<sup>17</sup>

Outros agentes incretínicos são a exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida e semaglutida: a primeira, um mimético do GLP-1; as quatro últimas, análogos do GLP-1. São indicadas como terapia adjunta para melhorar o controle da glicose em pacientes com DM2 que estejam em tratamento com metformina, sulfonilureia, pioglitazona, inibidores do SGLT2 ou em combinação com esses medicamentos.<sup>22-24</sup> Devem ser considerados no paciente com diabetes obeso em monoterapia, em associação a metformina ou em combinação de agentes orais com HbA1c > 7%, em razão da possibilidade de perda de peso, associada a melhor controle glicêmico com menor risco de hipoglicemia. Além disso, estudos recentes mostraram uma possível redução de risco cardiovascular com alguns desses agentes.<sup>25-27</sup> Todos eles promovem intolerância gastrointestinal; no início do tratamento, portanto, deve-se

utilizar a menor dosagem, fazendo aumentos progressivos de acordo com a tolerância; além disso, todos são de aplicação subcutânea (SC).

A exenatida deve ser aplicada antes do desjejum e do jantar, enquanto a liraglutida e a lixisenatida, uma vez ao dia, sempre no mesmo horário. Apesar de o perfil desses três agentes ser semelhante, a exenatida e a liraglutida têm mais efeitos gastrointestinais, enquanto a lixisenatida oferece maior risco de hipoglicemia sintomática.<sup>6,7,20-24,28</sup> A dulaglutida e a semaglutida são análogos do GLP-1 de longa duração, com aplicação subcutânea uma vez por semana. A dulaglutida está disponível na dosagem de 0,75 ou 1,5 mg, uma vez por semana, e a semaglutida, aplicada na dose de 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg por semana, com aumentos mensais da dose.<sup>6,7</sup> Em comparação com a liraglutida, essas novas medicações mostram um perfil semelhante de eficácia e segurança, também aprovada para uso em monoterapia.<sup>29</sup> A semaglutida ainda tem maior potencial de redução da HbA1c (até 1,8%) quando comparada à dulaglutida<sup>30</sup> e liraglutida.<sup>31</sup> Como há rápida melhora da HbA1c com essa medicação, deve-se ter cuidado maior na titulação da dosagem no paciente com retinopatia grave.<sup>26</sup>

Estudos como o *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER), *Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes* (SUSTAIN-6) e *The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes: Researching Cardiovascular Events With a Weekly INcretin in Diabetes* (REWIND) avaliaram desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2 e DCV estabelecida ou de alto risco cardiovascular. Os resultados demonstraram que a liraglutida, semaglutida e dulaglutida, em comparação com o tratamento-padrão, reduziram desfechos cardiovasculares compostos, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular, em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida.<sup>25-27</sup> Esse benefício não foi confirmado com o exenatida e a lixisenatida.<sup>6,16</sup>

Além dos benefícios cardiovasculares, tanto a liraglutida quanto a semaglutida reduziram a evolução para nefropatia grave e piora da proteinúria nas subanálises dos estudos de risco cardiovascular, podendo ser uma opção aos pacientes com doença renal crônica do diabetes leve e moderada, porém mais estudos são necessários nessa população.<sup>6,7,20</sup>

A associação de liraglutida a insulina degludeca foi recentemente aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), bem como a combinação da glargina com a lixisenatida. Estudos demonstram perda de peso e menor frequência de hipoglicemia, porém maior frequência de eventos adversos gastrointestinais e maior custo do tratamento.<sup>16</sup>

## Agentes que promovem a 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 in-



fecções genitais e de trato urinário. Apresentam, ainda, ação diurética (glicosúria, natriurese) e podem levar a depleção de volume (no caso de paciente específico com risco de depleção de volume, deve-se reduzir a dose ou não usar a medicação). São representantes dessa classe canagliflozina, empagliflozina e dapagliflozina.<sup>6-8,16,20,21</sup>

Os estudos que avaliaram o risco cardiovascular dessas medicações em comparação ao tratamento habitual, *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG), *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) e *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events* (DECLARE), demonstraram diminuição da internação por insuficiência cardíaca, sendo que os dois primeiros estudos demonstraram benefício cardiovascular no desfecho primário combinado (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico não fatal, mortalidade cardiovascular).<sup>32-34</sup> Ambos avaliaram primordialmente aqueles que já tinham um evento cardiovascular, enquanto o terceiro avaliou primordialmente pacientes de prevenção primária. Todos as medicações dessa classe demonstraram benefício na evolução para insuficiência renal terminal e proteinúria naqueles com insuficiência renal leve a moderada. Tal classe não deve ser indicada em caso de insuficiência renal grave.<sup>6,7,20</sup> Os pacientes que usaram inibidores do SGLT2 tiveram maior frequência de cetoacidose euglicêmica, apesar da baixa incidência de eventos.<sup>6</sup>

## Agentes combinados

Recentemente, foi aprovada a combinação de empagliflozina com linagliptina em um único comprimido, aumentando a adesão ao tratamento e com redução média da HbA1c de 1,1%.<sup>35</sup> As posologias disponíveis são 10/5 mg e 25/10 mg. Também está disponível a associação de liraglutida a insulina degludeca na combinação fixa de 10 UI de insulina para 0,03 mg de GLP-1 na mesma caneta de aplicação (chegando à dosagem de 50 UI de insulina /1,8 mg de liraglutida), devendo-se fazer um aumento progressivo da dose para a redução dos efeitos gastrintestinais.<sup>6,7</sup> Também está disponível a combinação da insulina glargina com a lixisenatida, na combinação fixa de 10 UI/3,3 mg.<sup>6,7</sup>

## Escolha do agente antidiabético

A escolha do medicamento deve levar em consideração:

- Estado geral e idade do paciente;
- Obesidade;
- Comorbidades presentes (complicações do diabetes ou outras), principalmente doença renal crônica diabética e doença cardiovascular;
- Valores das glicemias de jejum e pós-prandial, bem como 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).<sup>6,7,20,21</sup>

- **Pacientes com manifestações leves:** quando a glicemia é inferior a 200 mg/dL, com sintomas leves ou ausentes (sem a presença de outras doenças agudas concomitantes), estão indicados os medicamentos que não promovem aumento da secreção de insulina, principalmente se o paciente for obeso (D).<sup>1,6,21</sup> No caso de intolerância à metformina, as preparações de ação prolongada podem ser úteis. Persistindo o problema, um dos demais agentes antidiabéticos orais pode ser escolhido;
- **Pacientes com manifestações moderadas:** quando a glicemia de jejum é 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 beta (D).<sup>10</sup> 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. No paciente com perda ponderal, poderia ser combinada uma sulfonilureia ou glinidas;<sup>16,21</sup>
- **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, dentre 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).<sup>1,10,16,28</sup> Outra opção são as gliptinas (D).<sup>24</sup>

Para um paciente obeso com controle inadequado em monoterapia ou combinação oral, a associação de exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida ou semaglutida pode ajudar na melhora do controle e na perda de peso. Inibidores de SGLT2 também podem ser uma opção para o paciente obeso (D).<sup>22,23,28,29</sup>

A paciente com doença cardiovascular estabelecida, em associação a metformina, estão indicados os análogos do GLP-1 e/ou os inibidores do SGLT2 (A). Nos casos em que houver a prevalência de insuficiência cardíaca, os inibidores de SGLT2 demonstrarão maior benefício, devendo ser preferidos em associação à metformina, caso não haja contraindicação (C).<sup>6,7,20</sup>

Pacientes com doença renal crônica diabética devem utilizar inibidores de SGLT2 e/ou agonistas do GLP-1, pois reduziram a progressão da proteinúria/insuficiência renal (C), caso não haja contraindicações (C).<sup>6,7,20</sup>

Com o tempo de evolução do DM2, ocorre falência progressiva das células beta pancreáticas secretoras de insulina, podendo a monoterapia falhar na manutenção do bom controle metabólico (A).<sup>28</sup> 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 ou insulina basal caso o paciente não esteja na meta de HbA1c (D).<sup>4,28</sup> Em qualquer momento, se o paciente apresentar sintomas de insulinopenia (poliúria, polidipsia, perda ponderal significativa), o tratamento com insulina já poderá ser recomendado, devendo ser iniciado com insulina basal de ação intermediária ou prolongada, aplicada por via subcutânea antes do jantar ou de dormir, em associação às demais medicações antidiabéticas orais (B).<sup>1,20,29,36-38</sup>

Outra opção, nessa fase, é a associação de insulina basal a análogo do GLP-1 em uma mesma caneta (liraglutida/degludeca ou lixisenatida/glargina).<sup>6</sup> Essa postura terapêutica de estímulo à insulinoterapia oportuna previne a inércia clínica por parte do médico e é recomendada pela SBD (B).<sup>1</sup>

## 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 com muitos anos de evolução da enfermidade, quando a principal característica é a insulinopenia.

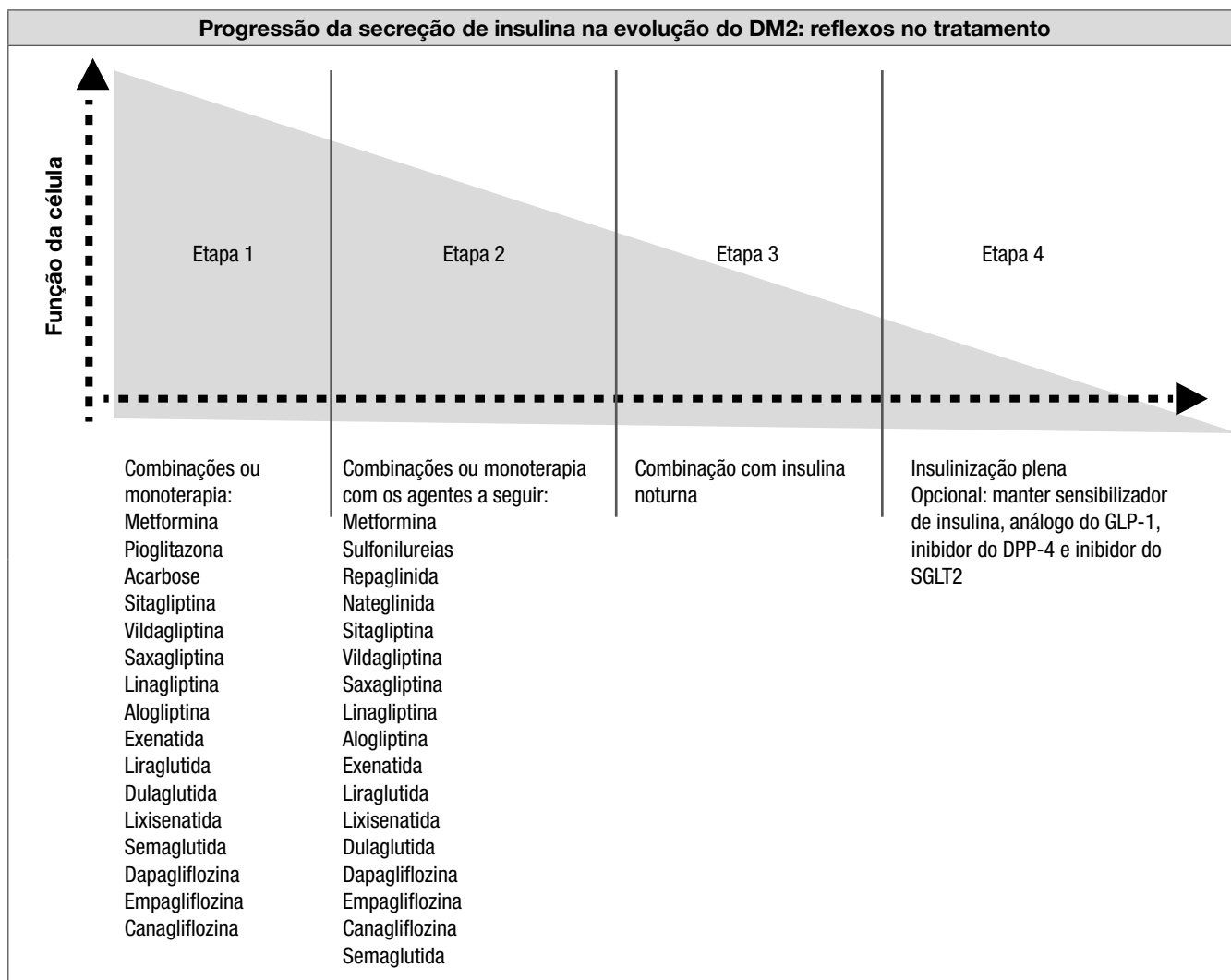
- Na fase 1, período inicial do DM2, caracterizado por hiperglicemia discreta, obesidade e insulinorresistência, recomendam-se os medicamentos que não aumentam a secreção de insulina nem estimulam o ganho de peso, sendo a metformina o fármaco de escolha (A). Se houver intolerância à metformina, outra 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. Pode ser necessária a combinação de outras classes de medicação antidiabética oral, como análogos do GLP-1, inibidores do DPP-4 e inibidores do SGLT2 (D). Ainda na fase 2, a insulina basal pode ser outra opção (D);
- Na fase 3, com a progressão da perda de secreção da insulina, geralmente após uma década de evolução da doença, e já com perda de peso e/ou comorbidades presentes, é necessário associar aos agentes orais uma injeção de insulina de depósito antes de o paciente dormir (insulinização oportuna) (B);<sup>4,7</sup>
- Na fase 4, enfim, quando predomina clara insulinopenia, o paciente deve receber uma, duas ou três aplicações de insulina de depósito *neutral protamine Hagedorn* (NPH) ou análogos de ação prolongada, em acompanhamento de insulina prandial regular ou ultrarrápida (análogos) antes das refeições (B). Nessa fase, um agente oral sensibilizador combinado com insulinização costuma reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora do controle metabólico (D).<sup>7</sup> Outras medicações podem ser mantidas em associação à insulina, como incretinomiméticos e inibidores do SGLT2. 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.

**Quadro 1.** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Em pacientes com diagnóstico recente, a principal indicação consiste em modificação do estilo de vida associada ao uso da metformina.	A
Quando a glicemia for inferior a 200 mg/dL, estarão indicados os medicamentos que não promovem aumento da secreção de insulina (principalmente obeso).	D
Quando a glicemia for superior a 200 mg/dL, mas inferior a 300 mg/dL, o tratamento oral vai depender do predomínio da insulinorresistência ou de insulinodeficiência/falência das células beta.	D
No paciente obeso, em associação à metformina, preferir medicações que levem a perda de peso, como análogos do GLP-1 e inibidores do SGLT2.	D
Nos pacientes com doença cardiovascular estabelecida, em associação à metformina ou em monoterapia, preferir os análogos do GLP-1 ou os inibidores do SGLT2.	A
Nos pacientes com DM2 e insuficiência renal leve e moderada, estão indicados os análogos do GLP-1 e/ou os inibidores do SGLT2.	C
Nos pacientes com doença cardiovascular estabelecida, mas com predomínio de insuficiência cardíaca, preferir os inibidores do SGLT2 em associação a metformina.	C
Com os anos de evolução do DM2, ocorre redução da secreção de insulina com falha na monoterapia e/ou combinação de agentes orais com mecanismos de ação diferentes.	A
Quando houver 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.



**Figura 1.** Algoritmo terapêutico para o tratamento de acordo com a progressão da doença.

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.

Elaborada pelo autor.

## Importante

As recomendações apresentadas têm por finalidade proporcionar ao leitor uma visão geral das opções terapêuticas atualmente disponíveis, de acordo com uma

perspectiva de incorporação sequencial de cada fármaco. Evidentemente, a escolha dos fármacos mais indicados dependerá da experiência profissional de cada médico e das condições clínicas de cada paciente, sendo o tratamento individualizado.

## 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. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2(1):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, Hamet 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.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S90-S102.

7. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701.
8. 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.
9. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes: the STONIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-7.
10. Oliveira JEP, Milech A, editores. *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Atheneu; 2004.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetic Rev*. 1998;6(2):89-130.
16. 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.
17. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 2001;134(1):61-71.
18. 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.
19. European Association for the Study of Diabetes. 46th EASD Annual Meeting, Stockholm, Sweden. [acesso em: 2019 ago. 26]. Disponível em: <http://www.easdvirtualmeeting.org/events/5/program/days/2010-09-23>
20. 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 - 2018 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2018;24(1):91-120.
21. 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.
22. 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.
23. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery 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.
24. 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.
25. 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.
26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
27. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
28. 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.
29. 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. *E Endocr J*. 2017;64(5):553-560.
30. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275-86.
- 31.
32. 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.
33. Neal B, Perkovic V, Mahaffey 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):644-657.
34. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357.
35. Raedler LA. Glyxambi (Empagliflozin/Linagliptin): A Dual-Acting Oral Medication Approved for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(Spec feature):171-5.
36. 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.
37. 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.

38. 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, 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  $\beta$  (A).<sup>1</sup> 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,<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup>

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),<sup>4,5</sup> bem como os da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (*American Association of Clinical Endocrinologists*, AACE)<sup>6</sup> e os da Sociedade

Brasileira de Diabetes (SBD),<sup>7</sup> na qual se baseia o presente texto. A insulina pode entrar 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 período perioperatório, infecções, doenças intercorrentes etc.; 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  $\beta$  após longo tempo de doença.<sup>7</sup>

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.

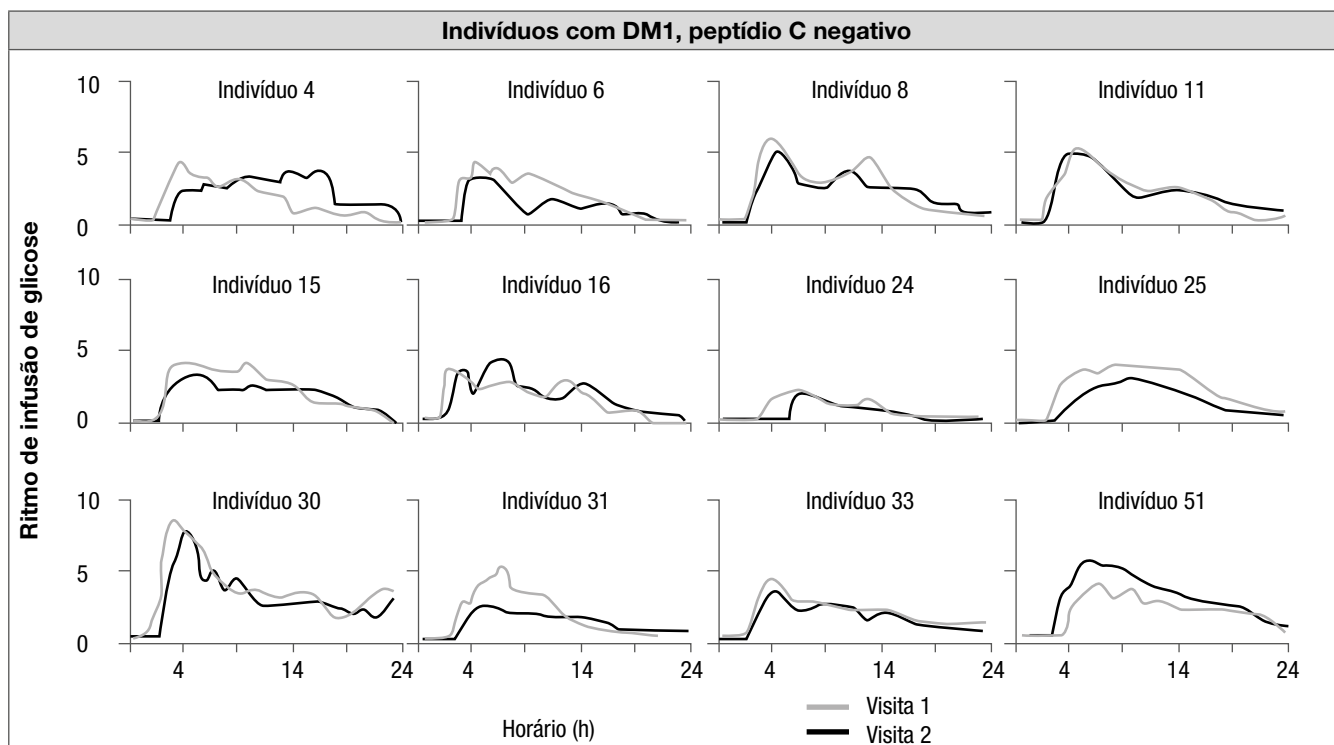
Molécula	Pico	Uso	Produtores
<b>Ação curta</b>			
Humana regular	Sim	Prandial	Ely Lilly, Novo Nordisk, Biomm e Indar (Ucrânia)/Farmanguinhos (PDP)
<b>Ação rápida</b>			
Lispro	Sim	Prandial	Ely Lilly
Asparte	Sim	Prandial	Novo Nordisk
Glulisina	Sim	Prandial	Sanofi
<b>Ação intermediária</b>			
Humana (NPH)	Sim	Basal	Ely Lilly, Novo Nordisk, Biomm e Indar (Ucrânia)/Farmanguinhos (PDP)

Molécula	Pico	Uso	Produtores
<b>Ação intermediária</b>			
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
<b>Ação longa</b>			
Glargina U100	Atenuado	Basal	Sanofi-Aventis, Ely Lilly e Biomm
<b>Ação ultralonga</b>			
Degludeca	Não	Basal	Novo Nordisk
Glargina U300	Não	Basal	Sanofi
<b>Ação bifásica</b>			
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.<sup>8</sup> Além disso, há dificuldade em 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<sup>9</sup> (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.<sup>10</sup>



**Figura 1.** Variabilidade inter e intraindividual da insulina NPH, avaliada em estudos de *clamp* euglicêmico.

NPH: protamina neutra Hagedorn; DM1: diabetes mellitus 1.

Adaptada de Lepore M *et al.*, 1999.<sup>11</sup>

Os perfis cinéticos habitualmente estabelecidos para as várias preparações insulínicas encontram-se amplamente disponíveis em inúmeras publicações.<sup>7</sup> Essas tabelas, porém, reproduzem os tempos médios de início, pico e duração da ação insulínica. Na realidade, há 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.<sup>12</sup> Insulina glargina U300 e degludeca têm demonstrado menor variabilidade de ação do que os demais análogos de longa duração, além de menores taxas de hipoglicemia comparado à glargina U100.

## 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 hipoglicemiantes orais ou injetáveis, 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. De um modo geral, recomenda-se iniciar a insulinização de pacientes com DM2 com uma insulina basal, geralmente em combinação com outros medicamentos hipoglicemiantes. Titulação progressiva da dose deve ser realizada de acordo com níveis de glicemia capilar apresentados. Quando há hiperglicemia pós-prandial significativa, não controlada com associação entre insulina basal e outros medicamentos, o uso de insulina prandial passa a ser necessário.

### Insulina basal em tratamento combinado com outros agentes hipoglicemiantes (orais ou injetáveis)

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. Introduce-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 usualmente é de 0,1 a 0,2 UI/kg/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.<sup>13</sup> 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. No caso da degludeca, a titulação pode ser feita semanalmente, levando em conta os últimos 3 a 4 dias da semana.

Combinações fixas de insulina + agonistas GLP1 também podem ser utilizadas, permitindo menor ganho de peso, menor frequência de hipoglicemia, melhor glicemia pós-prandial e menor dose de insulina em uso. A associação fixa de insulina com análogo do receptor de GLP1 é uma opção para intensificação do tratamento ou para início de insulinização em pacientes com DM2.<sup>14</sup>

Para a associação degludeca 100 U/mL + liraglutida 3,6 mg/mL, a dose inicial recomendada é de 10 unidades, que correspondem a 10 unidades de insulina degludeca e 0,36 mg de liraglutida. A mesma pode ser adicionada ao tratamento existente com antidiabético oral, devendo-se considerar uma redução na dose de sulfonilureia quando associada à mesma. No caso de transferência de terapia a partir de agonista do receptor de GLP-1 ou insulina basal, os mesmos devem ser descontinuados antes do início da associação e a dose inicial recomendada é de 16 unidades (16 unidades de insulina degludeca e 0,6 mg de liraglutida). A associação de glargina com lixisenatida tem duas apresentações: a de glargina 100 U/mL com lixisenatida 50 mcg/mL (caneta de 10 a 40 unidades) e a de glargina 100 U/mL com lixisenatida 33 mcg/mL (cane-tas de 30 a 60 unidades). Em pacientes em uso de antidiabéticos orais ou glargina U100 dose menor que 20 unidades ao dia, indica-se iniciar com 10 unidades da associação (10 unidades de glargina e 5 mcg de lixisenatida); em pacientes em uso de glargina na dose entre 20 e 29 unidades iniciar 20 unidades (20 unidades de glargina e 10 mcg de lixisenatida); já em pacientes em uso de 30 ou mais unidades de glargina, iniciar com a dose de 30 unidades na apresentação de glargina 100 U/mL e lixisenatida 33 mcg/mL (30 unidades de glargina e 10 mcg de lixisenatida). O monitoramento frequente da glicose é recomendado durante a transferência e nas semanas seguintes. A dose inicial recomendada não deve ser excedida, e o monitoramento frequente da glicose é recomendado durante a transferência e nas semanas seguintes.

### 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  $\beta$ . 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 minutos 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).

Análogos ultrarrápidos, com cinética de absorção mais próxima à da primeira fase de secreção prandial fisiológica da insulina, poderão representar um avanço em relação aos análogos rápidos. O uso da insulina inalada também pode ser uma alternativa para o controle da glicose pós-prandial em pacientes com DM2, com administração antes das refeições.

Outra forma de implementar o esquema de insulinização basal-*plus* é com as insulinas bifásicas, que combinam um componente de ação intermediária (NPH, NPL ou NPA) com um componente de ação rápida (regular, lispro ou asparte), nas proporções 70/30 (70% intermediária e 30% rápida), 75/25 (75% intermediária e 25% rápida) ou 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.<sup>15</sup>

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. Associa-se com a modalidade terapêutica por bomba de infusão contínua, forma 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 de longa ou ultralonga. Alternativamente, podem-se usar doses prandiais de insulina bifásica 50/50 mais uma dose menor de longa ou ultralonga ao dia ou ainda três doses por dia de insulinas bifásicas 70/30 ou 75/25, às refeições, dependendo das necessidades do paciente. É fundamental individualizar o esquema de acordo com o perfil glicêmico e rotina do paciente. 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.

Um importante problema do uso de insulinoterapia basal-*bolus* em pacientes com DM2 é o ganho de peso, que já é um importante problema na maioria desses pacientes. Além disso, este esquema tem maior risco de hipoglicemia, devendo ser reservado a pacientes com profunda disfunção de célula beta, em que outros esquemas terapêuticos não foram capazes de atingir o controle glicêmico, especialmente a hiperglicemia pós-prandial.

## 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.<sup>14</sup> 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.<sup>16-18</sup>

Para oferecer o melhor tratamento e a melhor orientação a seus pacientes com diabetes, 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 $\beta$ , 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
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.
- American Diabetes Association. Pharmacological Approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl 1):S90-S102.
- 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: 2019 executive summary. *Endocr Pract*. 2019;25 (1):69-100.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritmo SBD 2017. Posicionamento oficial SBD no 02/2017. Sao 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.
- Sharma AK, Tanela G, Kumar A, Sahu M, Sharma G, Kumar A, Sardana S, Deep A. Insulin analogs: glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life Sci* 2019; 219:90-99.
- 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.
- Blumer I, Pettus JH, Santos Cavaiola T. Fixed-ratio combination therapy for type 2 diabetes: the top ten things you should know about insulin and glucagon-like peptide -1 receptor agonist combinations. *Postgrad Med* 2018; 130 (4):375-380
- 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 epotins 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 da 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).<sup>1</sup> 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).<sup>1</sup>

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.<sup>1</sup> 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).<sup>2</sup>

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, poderemos obter um melhor controle glicêmico, independente da precisa substituição terapêutica com insulina exógena. Outra vantagem seria 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.<sup>2</sup>

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, da falta de estudos randomizados, dos tipos de medicamentos que foram 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. O tratamento combinado introduz a insulinoterapia com insulina basal ou de ação rápida em pacientes que utilizaram um ou mais antidiabéticos (ADOs) de 6 diferentes classes: metformina, sulfonilureias, inibidores de alfa-glicosidase, tiazolidinedionas, inibidores da dipeptidase (DPP4) e inibidores do transportador 2 de sódio-glicose (SGLT2). Discutiremos a seguir as evidências obtidas em estudos clínicos realizados com cada um desses agentes isolados ou combinados.

## 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.<sup>3</sup> 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 Davidson<sup>3</sup> concluíram que o TC com sulfonilureias, em pacientes com DM2 que usavam insulina, apresentava resultados pouco vantajosos, ao contrário de Pugh *et al.*<sup>4</sup> e Johnson *et al.*<sup>5</sup> que o recomendavam, considerando que tinha melhor eficácia terapêutica (B). Yki-Järvinen, em 2001 (B),<sup>6</sup> 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).<sup>6</sup> 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)<sup>7</sup> 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)<sup>7</sup> 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)<sup>6</sup> em que o tratamento da insulina combinado com DAOs demonstrou uma redução significativa dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e da dose de insulina quando a insulina NPH era administrada uma vez ao dia. 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. 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 (B).<sup>7,8</sup>

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).<sup>6,7</sup> Em 10 estudos cujos dados permitiram a sua análise (13 comparações), a análise global do incremento de peso corporal 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).<sup>9-13</sup> 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-Järvinen 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).<sup>6</sup>

Em estudo de metanálise mais recente, Owens e colaboradores, avaliando 16 estudos randomizados, incluindo 3.188 pacientes e comparando o uso de insulina NPH e glargina com metformina e/ou sulfonilureia, observaram que a melhoria do controle glicêmico avaliado pelas glicemias de jejum e a HbA1c eram similares, exceto em pacientes do sexo feminino com peso normal. Pacientes que combinavam glargina ou NPH apresentaram maior risco para hipoglicemias, independente da idade, gênero e IMC (B).<sup>14</sup>

## 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.<sup>15</sup> 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 recebeu terapia combinada. No grupo que utilizou pioglitazona, contudo, verificou-se significativo ganho de peso (B).<sup>16</sup> 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 (B).<sup>15</sup>

Um estudo de revisão sistemática comparando em três estudos o uso combinado de insulina em monoterapia com o uso combinado com diferentes DAOs demonstrou um controle

glicêmico similar entre os dois grupos, mas aquele em que a pioglitazona foi utilizada foi associado a maior ganho de peso, aumento dos episódios de hipoglicemia moderada e leve e uma pequena redução da dose total de insulina quando em comparação ao uso de insulina isolada, com relato de casos de edema dose dependente e de insuficiência cardíaca. (B).<sup>17</sup>

## 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).<sup>18</sup> A análise conclusiva desse achado é, contudo, prejudicada em razão do pequeno número de estudos randomizados.<sup>18,19</sup> 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.<sup>20</sup>

## 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.<sup>20-22</sup>

### 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.

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).<sup>22</sup> 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 colaterais 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.<sup>22-23</sup> 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.<sup>24</sup> 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,<sup>25</sup> e um estudo resultante de quatro estudos randomizados, duplo-cego, que avaliou 1.613 pacientes utilizando linagliptina em comparação ao uso isolado de insulina basal ou basal-*bolus*, demonstrou, em pacientes DM2, melhora do controle glicêmico em relação ao uso de comparativo com placebo, melhora significativa do controle glicêmico ( $p < 0,05$ ) e impacto neutro nos eventos maiores cardiovasculares (B).<sup>17</sup> 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.<sup>24</sup> Mais recentemente, uma revisão Cochrane, com evidência de baixa qualidade de três estudos usando vildagliptina, sitagliptina e saxagliptina, documentou ligeira melhora do controle glicêmico no grupo que utilizava insulina e inibidores de DPP4 (diferença de HbA1c: -0,4), com diferenças não significativas das doses diárias totais de insulina e do ganho de peso (B).<sup>17,25</sup>

### Inibidores da $\alpha$ -glicosidase

Poucos são os estudos randomizados controlados, de longa duração e elevada casuística de pacientes, que analisaram o TC de inibidores da  $\alpha$ -glicosidase com outros agentes antidiabéticos orais ou insulina. Em um estudo realizado com 188 pacientes idosos com DM2, Sun *et al.*<sup>26</sup> compararam o uso de insulina bifásica Novolin® 30 R 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 com diabetes. Ao inibir seletivamente o SGLT2 – um transportador de alta afinidade e alta capacidade localizado no segmento S1 do túbulo 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 insulinoterapia.<sup>27</sup>

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 insulinoterapia 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 insulinoterapia 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 de 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.<sup>27,28</sup> 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 ( $p < 0,01$ ).<sup>29</sup> 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 (B).<sup>30</sup> Em todos os estudos, o efeito colateral mais relevante foi o aumento dos casos de infecções urogenitais em fases mais precoces do tratamento.

Em estudo de metanálise mais recente, que utilizou SGLT2 combinados com insulinização em monoterapia, observou-se, nos dados de estudos cuja duração variava entre 12 e 104 semanas, uma melhoria do controle glicêmico entre -0,4% e 1,1%, associada a uma diminuição do requerimento diário de insulina e redução do peso (1,2 a 4,5 kg). Também foi observado, em alguns estudos, maior risco para hipoglicemias e aumento de infecções urogenitais (B).<sup>31</sup>

Considerações publicadas recentemente pela ADA alertam que, apesar dos reconhecidos efeitos benéficos da associação de SGLT2, um cuidado especial deverá ser tomado quando a introdução de SGLT2 for utilizada em conjunto com outras drogas antidiabéticas orais e a insulina, devido aos possíveis efeitos colaterais associados pelo sinergismo entre os diferentes agentes antidiabéticos orais (A).<sup>32</sup>

## 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.*,<sup>33</sup> 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.*,<sup>34</sup> 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.*,<sup>35</sup> adicionando insulina glargina combinada a doses fixas de metformina, glimepirida ou metformina mais glimepirida em 99 pacientes com controle glicêmico inadequado, observaram de maneira geral um aumento significativamente melhor do controle glicêmico quando a insulina glargina foi associada à metfor-



mina mais a glimepirida em relação às demais combinações de DAOs. Ihana *et al.*,<sup>36</sup> 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.*,<sup>37</sup> 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 melhora 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.*,<sup>38</sup> avaliando a eficácia e o risco de hipoglicemias pela adição de insulinoterapia 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)*,<sup>39,40</sup> que avaliaram 17.374 pacientes em que foi introduzida a insulina detemir associada a diferentes DAOs (sulfonilureias, metformina, inibidores do DPP-4 e tiazolidinidionas), indicaram que, após 24 semanas de estudo, uma redução de 1,3% nos valores de A1c que 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 insulinoterapia 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 insulinoterapia, tendo esse efeito sido mais eficaz no grupo que recebeu metiglinida e voglibose em relação ao grupo tratado com linagliptina.<sup>41</sup>

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 do risco de hipoglicemias, mas com um aumento discretamente maior de peso (B).<sup>7,13</sup>

## 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 insulinoterapia. 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 insulinização 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. orais.<sup>32</sup> Entretanto, o uso de um ou mais agentes orais com insulina deve ser feito de forma individualizada para cada paciente DM2, pois é reconhecida a heterogeneidade das alterações fisiopatológicas de cada um desses indivíduos, além da grande variabilidade do estilo de vida, hábitos alimentares, comorbidades presentes, uso concomitante de outros medicamentos de preferência dessas pessoas e metas de redução dos níveis glicêmicos, até os efeitos colaterais associados a cada medicamento antidiabético a ser utilizado.

**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 a evolução da afecção, é necessária a introdução de insulino-terapia	A
Em pacientes em monoterapia e especialmente no uso combinado de metformina, sulfonilureias e tiazolidinidionas 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 hypoglycaemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract*. 2004;53(5):393-9.
- 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.
- Owens DR, Bolli GB, Charbonnel B, Haak T, Landgraf W, Porcellati F, et al. Effects of age, gender, and body mass index on efficacy and hypoglycaemia outcomes across treat-to-target trials with insulin glargine 100 U/mL added to oral antidiabetes agents in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1546-54.
- Strowig SM, Avilés-Santa ML, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1691-8.
- Raz I, Stranks S, Filipczak 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.
- Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, Goudswaard AN, van den Donk M, Gorter K. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD006992.
- 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.
- 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 incretin agent 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.
- Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(1).
- 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 hypoglycaemic 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.
29. 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.
  30. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab.* 2004;16(2):124-36.
  31. Woo VC, Berard LD, Bajaj HS, Ekoe JM, Senior PA. Considerations for Initiating a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor in Adults With Type 2 Diabetes Using Insulin. *Can J Diabetes.* 2018;42(1):88-93.
  32. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, IJzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1543-56.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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.
  40. 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.
  41. 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.<sup>1-3</sup> 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).<sup>4</sup> 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.*,<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup> 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.*,<sup>7</sup> 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.<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup> 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.<sup>9</sup> 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, 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.<sup>10</sup> 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 2016<sup>11</sup> 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.*,<sup>12-15</sup> do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Esses artigos foram publicados em algumas importantes revistas científicas.<sup>12-15</sup>

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.<sup>16</sup> 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.<sup>17</sup> 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.<sup>18</sup>

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 com diabetes.

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*

## Definição

A definição clássica proposta pelo *Food and Drug Administration* (FDA) diz que suplementos alimentares são “produtos constituídos por fontes concentradas de substâncias tais como vitaminas, minerais, fibras, carboidratos, proteínas, aminoácidos, ácidos graxos (como o ômega-3), ervas e/ou extratos de ervas, probióticos, bem como outras substâncias, incluindo carotenoides e fitoesteróis”.<sup>1</sup> A partir de sua composição, podem “apresentar efeitos nutricionais, metabólicos e/ou fisiológicos que se destinam a complementar a alimentação normal, em casos em que a ingestão desses componentes seja insuficiente para as demandas daquele indivíduo”. Os produtos podem ser apresentados nas formas sólida, semissólida, líquida e aerossol, como tabletes, drágeas, pós,

cápsulas, granulados, pastilhas mastigáveis, líquidos e suspensões. Em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) definiu os suplementos alimentares como “produtos para ingestão oral, apresentados em diferentes formas farmacêuticas, e destinados a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados”, ressaltando que essa definição “não contempla os alimentos para fins especiais e os alimentos convencionais com adição de nutrientes, substâncias bioativas e probióticos”.<sup>2</sup> Por fim, nesse posicionamento, a entidade refere que a sua proposta regulatória “pretende reunir, numa única categoria de suplementos alimentares, os produtos que hoje estão enquadrados em seis categorias de alimentos e uma categoria de medicamento”, como demonstrado na figura a seguir.

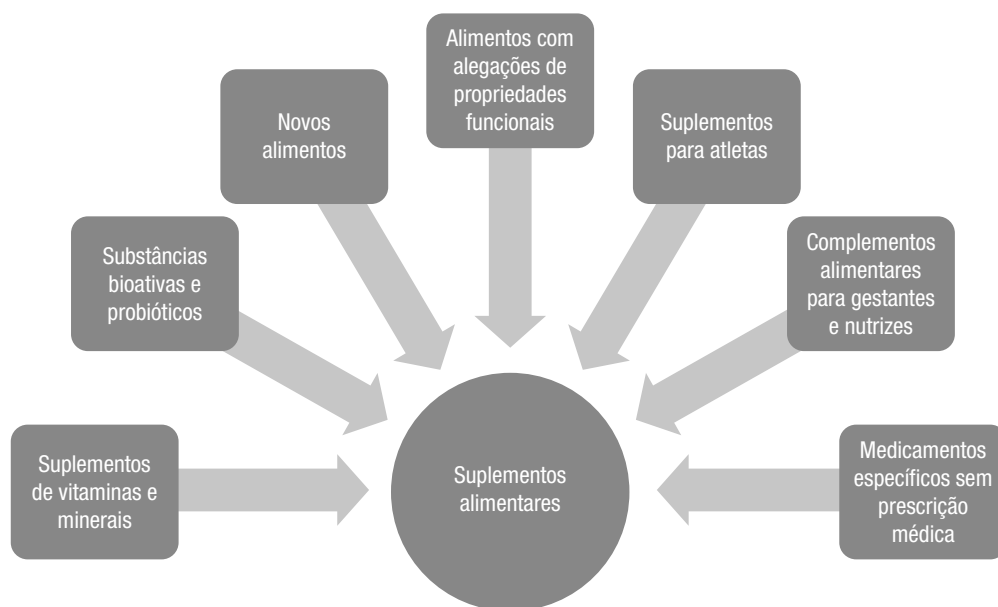


Figura 1. Tipos de suplementos alimentares.

Embora despertem cada vez mais interesse tanto por parte do público leigo quanto dos profissionais de saúde, o número de estudos científicos robustos – duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com número de pacientes e duração adequados – continua escasso, especialmente em subgrupos específicos, tais como os pacientes com diabetes.<sup>3</sup> Por esse motivo, continua difícil realizar recomendações formais para o uso de suplementos nessa população.

## Suplementos “indicados para atletas”

Alguns suplementos alimentares foram desenvolvidos para utilização “preferencial” por atletas.<sup>4</sup> Discorreremos sobre os mais utilizados.

## Proteína do soro do leite (*whey protein*)

Os suplementos proteicos são utilizados para completar a quota proteica em atletas que visam à hipertrofia muscular, via de regra associados a exercícios resistidos.<sup>4</sup> A proteína de soro do leite é o principal suplemento proteico, por isso manteremos o foco nele. É composto por uma mistura de proteínas isoladas presentes no soro do leite, contidas no sobrenadante líquido obtido durante a produção do queijo. Entre as proteínas presentes em sua composição se destacam as lactoglobinas, as imunoglobulinas, a lactoferrina, a lactoperoxidase e a albumina, o que torna a proteína do soro do leite um composto bastante rico em aminoácidos essenciais (AAE) de alto valor biológico, aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) e cisteína.<sup>5</sup> Na prática clínica, há três tipos de proteína do soro do leite disponíveis comercialmente: a forma concentrada, que apresenta quantidades variáveis de proteínas (até 85%), associada a uma quantidade variável de carboidratos e gorduras; a forma isolada, com mais de 90% de proteínas e remoção quase total de gorduras e carboidratos; a forma hidrolisada, com concentração de proteínas igual à da forma isolada, porém com a vantagem de as proteínas estarem parcialmente pré-digeridas, o que favorece uma absorção ainda mais rápida, além da ausência total de carboidratos em sua formulação, como a lactose, o que diminui o risco de intolerâncias alimentares, especialmente a intolerância a lactose, e de reações alérgicas.<sup>5,6</sup> O interesse pelo consumo da proteína do soro do leite no tratamento do diabetes começou a aumentar quando, em estudos de bancada, seu uso aumentou a translocação de GLUT 4, aumentando a captação celular de glicose.<sup>6,7</sup> Em um deles, foi demonstrado que dois dos peptídeos derivados da B-lactoglobulina, uma das proteínas com maior concentração na proteína do soro do leite, tinham ação inibidora sobre a enzima DPPiV, o que notoriamente tem efeitos hipoglicemiantes.<sup>7</sup> A partir desse ponto, foram realizados alguns estudos clínicos que corroboraram com tais achados. Em um estudo com 15 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a suplementação com proteína do soro do leite antes da refeição, na dose de aproximadamente 50 g, resultou em retardo no esvaziamento gástrico, aumento da secreção de GLP1 e diminuição da glicemia pós-prandial.<sup>8</sup> Em um outro estudo com 56 pacientes com DM2 e sobrepeso, divididos em três grupos, ingerindo dietas com 1.500 kcal/dia, Jakobovits e colaboradores evidenciaram maior perda de peso, associada aos ganhos adicionais de preservação da massa magra e melhora no controle glicêmico, no grupo de pacientes que foi suplementado com 42 g de proteína (28 g de proteína do soro do leite) no café da manhã, quando comparado ao grupo que ingeriu menor quantidade de proteína (13 g) e ao grupo que ingeriu 42 g de proteínas provenientes de outras fontes proteicas.<sup>9</sup> Em uma metanálise com nove estudos com pacientes com DM2, sobrepeso e/ou obesidade, evidenciaram-se maior perda de peso, diminuição da gordura corporal e dos níveis glicêmicos nos que substituíram uma refeição pela ingestão de proteína do soro de leite, sugerindo mais uma possibilidade de uso.<sup>10</sup> Outros estudos também demonstraram maior efetividade da proteína do soro do leite em relação a outras fontes proteicas, além de certa “dose-dependência”, ou seja, quanto

maior a dose de proteína do soro do leite maior a queda na glicemia, com melhores resultados com doses de aproximadamente 30 g.<sup>11</sup> Obviamente esses resultados precisam ser confirmados em outros estudos, mas a possibilidade do uso da proteína do soro do leite como terapia alternativa parece ser efetiva e real. Quanto à segurança, não foram observados efeitos colaterais graves com a suplementação. Quanto à questão da doença renal, em pacientes com função renal preservada (TFG > a 50 mL/min/m<sup>2</sup>), não parece haver aumento do risco de lesão renal, devendo-se evitar o uso em TFG mais baixas.<sup>5</sup>

## Creatina

A creatina é um suplemento utilizado para a melhora do desempenho atlético – é um recurso ergogênico – em atletas que praticam esportes de curta duração e grande intensidade. Trata-se de um composto nitrogenado sintetizado no fígado e no pâncreas a partir dos aminoácidos arginina, glicina e metionina.<sup>5</sup> Cerca de 95% da creatina do corpo é armazenada no músculo esquelético, e o “pool” corporal total corresponde a aproximadamente 120 g para um indivíduo de 70 kg. Os estoques de creatina podem ser reabastecidos por meio da dieta ou da síntese endógena de creatina, sendo as carnes e os peixes as principais fontes dietéticas; no entanto, seria necessária a ingestão de uma grande quantidade de peixe e/ou carne para obter as quantidades adequadas de creatina. Portanto, a suplementação dietética de creatina é um meio de baixo custo e eficiente de aumentar a disponibilidade de creatina. Em atletas, a suplementação resulta em aumento da força muscular, da capacidade de realizar um maior número de “piques” durante esportes do tipo “*stop and go*” e da massa muscular.<sup>5</sup> Sua utilização como tratamento auxiliar em algumas doenças, entre elas, o DM, vem sendo alvo de grande interesse, com alguns estudos demonstrando potencial benefício.<sup>12-15</sup> Em modelos animais, a suplementação com creatina aumentou a ação do GLUT 4,<sup>12</sup> o que também foi evidenciado em um estudo clínico no qual o uso de creatina, com uma dose de ataque de 20 g/dia, por 7 dias, seguida de uma dose de manutenção de 5 g/dia por 10 semanas, resultou em aumento nas concentrações musculares de GLUT 4 em 22 pacientes jovens, sem diabetes.<sup>13</sup> Em outro estudo com 25 pacientes com diabetes do tipo 2, submetidos a um programa regular de exercício físico, a suplementação de creatina por 12 semanas resultou em melhora do controle glicêmico.<sup>14</sup> A suplementação com creatina por períodos curtos não causou nenhum prejuízo à função renal dos pacientes, não havendo dados de segurança de longo prazo.<sup>15</sup> Em resumo, a suplementação com creatina concomitante à prática de exercício pode ter algum papel na melhora do controle glicêmico.

## Cafeína

A cafeína é um alcaloide presente em várias plantas e cujo uso como recurso ergogênico, diminuindo a percepção da sensação de fadiga e aumentando a capacidade cognitiva, tem sido descrito por diferentes culturas há centenas de anos.<sup>5</sup> Na população com diabetes, também existem poucos estudos, destacando-se o que avaliou 13 pacientes com DM1 e no qual o uso de cafeína, na dose de 3 a 6 mg/kg, ingerida 45 minutos

antes da prática de ciclismo com alta intensidade (com  $VO_2$  acima de 60%), resultou em melhora no desempenho atlético, além de maior percepção da hipoglicemia, obviamente com menor risco de hipoglicemia durante e imediatamente após o exercício físico, embora tenha sido observado aumento no risco de hipoglicemia tardia nesses casos, o que sugeriu um potencial efeito “protetor” contra a hipoglicemia durante o exercício, além do efeito ergogênico.<sup>5,16</sup>

## Isomaltulose

A isomaltulose, ou palatinose, é um dissacarídeo proveniente de uma modificação na ligação à glicose e frutose da posição 1-2, característica da sacarose, para a posição 1-6, o que resulta em uma molécula mais estável, com baixo índice glicêmico.<sup>17</sup> O seu sabor e aparência são semelhantes aos da sacarose, sendo que o seu dulçor corresponde a aproximadamente metade daquele da sacarose. Em função de sua baixa velocidade de absorção, o que resulta em elevações mais lentas e duradouras da glicemia, a isomaltulose é especialmente útil durante a realização de exercícios de *endurance*, tanto em indivíduos com DM1 quanto aqueles em DM2.<sup>17</sup>

## Substitutos de refeição

“São denominados substitutos de refeição – *meal replacements* – produtos com quantidade de calorias bem definidas, 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, e sendo utilizados principalmente para perda de peso”.<sup>18,19</sup> A combinação do uso de substitutos de refeição, líquidos ou sólidos (barras), com uma dieta convencional, é chamada de terapia de substituição parcial de refeições – *partial meal replacement plan*.<sup>19</sup> Alguns substitutos de refeições com composição modificada, ricos em carboidratos complexos, fibras, gorduras monoinsaturadas e proteínas de alto valor biológico, são mais apropriados aos pacientes com disfunções metabólicas, como as disglucemias e as alterações do metabolismo lipídico; são denominados, em tradução livre do inglês *glycemia-targeted specialised nutrition*, de “produtos nutricionais especializados para o controle glicêmico”. Eles podem ser usados com foco na melhora metabólica em diferentes cenários, tanto para a perda quanto para a manutenção, ou até para o ganho de peso corporal, com resultados comprovados sobre a melhora da glicemia, do perfil lipídico e da massa magra, com resultados sobre o peso corporal que são diferentes, em função do esquema de utilização desses produtos.<sup>20</sup>

## Suplementos derivados de ervas e plantas

### Canela

A canela é um suplemento possivelmente associado à melhora do controle glicêmico e de outros parâmetros metabólicos.<sup>21,22</sup> Em uma metanálise de 10 estudos, envolvendo 543 doentes, “doses” variáveis de canela entre 120 mg e 6 g/dia,

por períodos que duraram entre 4 e 18 semanas, reduziram os níveis de glicose plasmática em jejum (diminuição média de 24,59 mg/dL), o colesterol total (15,6 mg/dL), o colesterol LDL (9,42 mg/dL) e os triglicérides (29,59 mg/dL).<sup>21</sup> Em outra revisão, a canela também aumentou discretamente os níveis de colesterol HDL (1,66 mg/dL), porém, apesar de uma tendência a melhora, não teve efeito significativo sobre os níveis de hemoglobina glicada (-0,16%).<sup>22</sup> Ou seja, o consumo de canela parece auxiliar no controle glicêmico, embora seja difícil dizer com certeza a magnitude desse efeito e o esquema adequado.

### Feno grego

O feno grego, cujo nome científico é *Trigonella foenum-graecum*, pertence à família de plantas *Fabaceae*, um tipo de leguminosas. Ele cresce na maioria dos países ao redor do mundo, com grande produção na Ásia, Europa e América do Norte, incluindo os Estados Unidos. Sua ação como hipoglicemiante foi testada em quatro pequenos estudos clínicos, onde foi observada diminuição na glicemia em jejum e pós-prandial, com doses entre 500 e 1.000 mg por dia. Devido à escassez de dados, ainda não é possível afirmar sobre o seu papel como terapia hipoglicemiante.<sup>22</sup>

### Melão amargo

A *Momordica charantia*, conhecida popularmente como melão amargo, é um vegetal amplamente consumido na culinária asiática. O consumo tem sido associado a uma variedade de benefícios de promoção da saúde, incluindo a redução da glicemia em indivíduos hiperglicêmicos, com base principalmente em estudos *in vitro*. No entanto, os resultados de ensaios clínicos humanos foram conflitantes, a maioria não demonstrando esse benefício.<sup>22</sup>

### Resveratrol

O resveratrol, um composto polifenólico natural que existe principalmente na pele de uvas vermelhas, aumentou a sensibilidade à insulina em vários estudos em modelos animais, por meio de diversos mecanismos diferentes (ativação da via das sirtuínas, aumento do GLUT 4, diminuição da inflamação sistêmica e diminuição do estresse oxidativo). Em seres humanos, esses achados também foram observados, e em uma revisão sistemática e metanálise com 388 pacientes a suplementação com resveratrol resultou em diminuição da glicemia em jejum, da glicemia pós-prandial e da hemoglobina glicada; ou seja, a suplementação com resveratrol foi seguida de melhora no controle glicêmico.<sup>23</sup> Também se sugeriu um papel protetor do resveratrol no desenvolvimento de complicações crônicas. Em um estudo com 60 pacientes com DM2 e albuminúria em uso de losartana e seguidos por 90 dias, o resveratrol na dose de 500 mg/dia resultou em redução de 46,4 mg de albumina por g de creatinina, sem alteração na TFG.<sup>24</sup> De todo modo, outra vez a heterogeneidade dos dados existentes, a qualidade metodológica questionável dos estudos realizados e o pequeno número de pacientes avaliados não nos permitem recomendar o seu uso de maneira sistemática.

## Curcumina

A curcumina é o principal componente do açafrão, uma planta originária da Ásia, com possíveis ações anti-inflamatórias e antioxidantes, potencialmente útil na prevenção e no tratamento do DM. Em uma metanálise com 12 estudos e 1.154 pacientes, o uso de curcumina em pacientes com pré-diabetes resultou em diminuição de 0,9% na hemoglobina glicada, em redução de 0,5% na hemoglobina glicada e 12 mg/dL na glicemia em jejum, em pacientes com DM2.<sup>25</sup> Outra vez, houve grande diferença nos protocolos de uso (doses e duração de tratamento), o que dificulta recomendações específicas.

## Suplementos de minerais e oligoelementos

### Cromo

O cromo é um elemento-traço necessário para o metabolismo da glicose. Prescrito sob a forma de picolinato de cromo, é um suplemento bastante popular entre as pessoas com diabetes e aqueles que estão interessados em perder peso. A deficiência aguda de cromo causou resistência à insulina em submetidos a nutrição parenteral, que foi revertida pela suplementação intravenosa desse elemento, o que despertou o interesse sobre o uso da suplementação de cromo em pacientes ambulatoriais.<sup>26</sup> O cromo é visto, sobretudo, em duas formas: trivalente, forma biologicamente ativa encontrada nos alimentos, e hexavalente, que é tóxica, resultado da poluição industrial. No entanto, embora exista plausibilidade biológica para o seu uso, os resultados com a suplementação de cromo na prática clínica, tanto para a prevenção quanto para o tratamento do diabetes, são, no mínimo, controversos. Em uma metanálise de 15 estudos, com 618 pacientes, a suplementação de cromo não teve nenhuma ação para a prevenção do diabetes.<sup>27</sup> Nessa mesma metanálise, embora tenha sido evidenciada diminuição nas concentrações de glicose e insulina plasmáticas em jejum nos pacientes com diabetes, os resultados foram questionados, pois foram determinados pelos resultados de um estudo clínico realizado na China, onde ocorreu essa diminuição. No entanto, nos demais estudos que compuseram a metanálise, não foram demonstradas diferenças entre o grupo suplementado e o grupo placebo. Já em uma coorte com 28.569 pessoas sem diabetes, o uso de suplementos contendo cromo (200 µg) esteve associado a um menor risco de desenvolver DM2.<sup>28</sup> Em conclusão, embora exista um racional que explique um possível efeito hipoglicemiante, ainda há pouco embasamento científico para recomendar o uso rotineiro de suplementos dietéticos com cromo para prevenir ou tratar o diabetes.

### Magnésio

O magnésio (Mg) é um íon que funciona como cofator em vários sistemas enzimáticos e desempenha um papel-chave na regulação da ação da insulina e da absorção de glicose mediada pela insulina. As concentrações de Mg intra-

celulares reduzidas resultam numa atividade defeituosa da tirosina-quinase e no agravamento da resistência à insulina em pacientes com diabetes. Uma baixa ingestão dietética de Mg e um aumento da perda urinária de Mg aparecem como os mecanismos mais importantes para a depleção de Mg em pacientes com DM2;<sup>29</sup> logo, também há plausibilidade biológica para os possíveis benefícios da suplementação com Mg em pacientes com alteração no metabolismo da glicose. Em uma metanálise de 13 estudos de coorte prospectivos, envolvendo 536.318 participantes, foi detectada uma associação inversa entre a ingestão de Mg e o risco de DM2 (risco relativo de 0,78, com intervalo de confiança de 0,73-0,84).<sup>30</sup> Na análise de dose-resposta, o risco relativo de DM2 diminuiu para cada 100 mg/dia de aumento na ingestão de Mg, o que fortalece a relação. Em outra metanálise, a suplementação com Mg por 4 meses resultou em melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2 e hipomagnesemia.<sup>31</sup> Em um estudo clínico com 71 pacientes com DM1, a suplementação com Mg, de 300 mg por dia, por 3 meses, melhorou o controle glicêmico e perfil lipídico naqueles com hipomagnesemia, definida como níveis séricos de Mg inferiores a 1,7 mg/dL.<sup>32</sup> No entanto, em naqueles com DM2 com níveis séricos de Mg normais, a suplementação com Mg não teve nenhum efeito sobre o controle glicêmico.<sup>33</sup> Ou seja, em pacientes com baixos níveis séricos de Mg – inferiores a 1,7 mg/dL –, a suplementação com Mg visando à restauração dos níveis séricos normais parece ser benéfica, embora até o momento não seja possível recomendar uma dose ideal.

### Vanádio

A suplementação com vanádio, um oligoelemento, nas doses de 50 a 150 mg, não trouxe nenhuma melhora no controle glicêmico ou na prevenção do diabetes, não havendo nenhum respaldo para a sua prescrição.<sup>34</sup>

### Zinco

O zinco é um cofator importante para a síntese, o armazenamento e a secreção de insulina. Estudos em modelos animais sugerem que a hiperglicemia e drogas que estimulam a secreção de insulina podem levar à diminuição dos níveis de zinco e piora na glicemia, enquanto a reposição de zinco corrigiria essa alteração.<sup>35,36</sup> Em seres humanos, em uma metanálise avaliando 25 estudos e 1.362 pacientes, a suplementação com zinco resultou em diminuição média de 18,13 mg/dL na glicemia em jejum, 34,87 mg/dL na glicemia pós-prandial e 0,54% na hemoglobina glicada.<sup>35</sup> No entanto, os estudos dessa metanálise apresentavam grande heterogeneidade, não havendo dose nem duração de tratamento definidas. Outra metanálise com 36 estudos e 1.700 pacientes evidenciou diminuição média de 14 mg/dL na glicemia em jejum, 36 mg/dL na glicemia pós-prandial e 0,55% na hemoglobina glicada com o uso de zinco inorgânico.<sup>36</sup> A ausência de dados adequados sobre o estado prévio dos estoques de zinco nos indivíduos avaliados também compromete a avaliação dos resultados. De qualquer modo, a reposição de zinco, especialmente naqueles com déficit, é alvo de interesse.



## Suplementos de vitaminas e polivitamínicos

O uso de vitaminas e complexos vitamínicos no tratamento de várias doenças tem sido alvo de grande debate. Especificamente em relação ao diabetes, o uso de polivitamínicos não diminuiu nem aumentou o risco de desenvolver diabetes um grande estudo observacional realizado pelo instituto americano de saúde (*National Institutes of Health*), após o ajuste para potenciais fatores de confusão, como a dose das vitaminas, o tipo de vitamina utilizada e a frequência da utilização.<sup>37</sup> No entanto, uma análise de subgrupos dessa coorte observou que o uso frequente de vitamina C e de cálcio esteve associado a um menor risco de desenvolver diabetes. Porém, em outra revisão sistemática sobre o tema, não foi encontrada nenhuma evidência que apoie o papel benéfico de qualquer vitamina no tratamento do DM2;<sup>38</sup> assim, recomenda-se que, até que novos estudos sejam conduzidos para esclarecer o papel de tais vitaminas no manejo do DM2, não devem ser rotineiramente recomendados na prática clínica.

### Vitamina D

O papel da vitamina D na gênese, prevenção e no tratamento de várias doenças tem sido alvo de grande interesse.<sup>39-41</sup> Embora exista uma associação entre baixos níveis de vitamina D e risco de diabetes e, em estudos experimentais, a suplementação com vitamina D tenha melhorado a capacidade de secreção da célula beta pancreática, os resultados dos estudos clínicos não mostraram benefícios na prevenção nem no tratamento do DM2 ou de doenças cardiovasculares.<sup>41</sup> Em um estudo duplo-cego, randomizado, com 2.423 pacientes e seguimento médio de 2,5 anos, o uso de vitamina D3, 4.000 UI por dia, não diminuiu o risco de progressão para o DM2, exceto no subgrupo que apresentava níveis séricos de vitamina D inferiores a 12 mg/dL, no qual se observou diminuição de 62% no risco de DM2.<sup>42</sup> No estudo VITAL, com 25.871, o uso combinado de vitamina D3, 2.000 unidades por dia, combinado com ácido graxo ômega-3, na dose de 1 g por dia, não diminuiu o risco de eventos cardiovasculares ou câncer.<sup>43</sup>

## Outros suplementos

### Óleo de peixe

O impacto da suplementação de ácidos graxos ômega-3 derivados de peixes sobre o controle glicêmico e o perfil lipídico em pacientes com diabetes tem sido alvo de debates, com resultados contraditórios. Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, com 100 pacientes com diabetes, o uso de óleo de peixe, na dose de 4 g por dia, por 6 meses, não melhorou o controle glicêmico em indivíduos com DM2 e sobrepeso, embora tenham resultado em diminuição dos triglicerídeos e aumento do colesterol HDL.<sup>44</sup> Uma metanálise encontrou resultados semelhantes – ausência de proteção contra o risco de desenvolver DM, associada a diminuição nos níveis séricos de triglicerídeos e

uma tendência, que não alcançou significância estatística, a diminuição na glicemia e na insulinemia em jejum no grupo suplementado.<sup>45</sup> Em um estudo em pacientes com diabetes gestacional, a suplementação com ômega-3 resultou em redução da glicose plasmática em jejum e na resistência à insulina avaliada pelo HOMA-IR, mas sem impacto estatístico na ocorrência de macrosomia, hiperbilirrubinemia, parto pré-termo e pré-eclâmpsia.<sup>46</sup> Todavia, em outro estudo com o mesmo desenho, avaliando 439 pacientes com obesidade e alto risco para DM gestacional, o uso de óleo de peixe (1,9 g de ácido docosa-hexaenoico e 0,22 g de ácido eicosapentaenoico) isoladamente ou associado a probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* HN001 e *Bifidobacterium animalis* ssp. – Lactis 420, 1010 unidades formadoras de colônias cada) não diminuiu o risco de DM gestacional.<sup>47</sup>

### Prebióticos e probióticos

A relação entre a flora ou microbioma intestinal e as doenças crônicas é um dos temas mais debatidos na medicina, estando demonstrado que tanto a diversidade (quantidade de bactérias) quanto os tipos de bactérias presentes no intestino influenciam a ocorrência de algumas doenças, entre elas o diabetes.<sup>48,49</sup> Portanto, 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 a ingestão oral exercem efeitos benéficos sobre a saúde do indivíduo que os ingeriu, vem sendo estudado.<sup>49</sup> Quanto ao uso de prebióticos, em uma revisão sistemática com vinte e seis ensaios clínicos randomizados envolvendo 831 participantes, a suplementação com prebióticos, especialmente a inulina, aumentou a sensação de saciedade pós e reduziu significativamente as concentrações de glicose e insulina pós-prandiais em pacientes com pré-diabetes.<sup>50</sup> Em um estudo realizado no Brasil, o uso de fruto-oligossacarídeos (FOS), uma forma de carboidrato complexo que possui ação probiótica, na dose de 8 g por dia, por 14 dias, resultou em melhora no controle glicêmico em pacientes com DM2.<sup>51</sup> Quanto aos probióticos, uma metanálise com 11 estudos e 514 pacientes com DM2 evidenciou que existiam diferenças significativas tanto na glicemia em jejum (média de 9 mg/dL) quanto na hemoglobina glicada (média de 0,22%) entre o grupo de suplementados com probióticos em comparação ao grupo placebo.<sup>52</sup> Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de intervenção e os que usaram placebo na redução da insulinemia da resistência à insulina, avaliado pelo índice HOMA. A análise de metarregressão identificou que os probióticos tiveram efeitos significativos na redução da glicemia, na hemoglobina glicada, na insulinemia na resistência à insulina (HOMA-IR) em participantes com diabetes, mas não nos indivíduos que não têm diabetes. Em outra metanálise, a suplementação com probióticos atuou sobre a pressão arterial e o perfil lipídico em pacientes com diabetes, sendo observada redução média de 3,28 mmHg na pressão sistólica, 2,1 mmHg na pressão diastólica, 8,32 mg/dL no colesterol LDL, 12,1 mg/dL no colesterol total e 24,3 mg/dL nos triglicerídeos, todas esta-

tisticamente significativas.<sup>53</sup> Na população com diabetes gestacional há ao menos dois estudos bem desenhados, duplo-cegos, randomizados, 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 na glicemia plasmática em jejum (média de 9,2 mg/dL), na insulínia em jejum e na resistência à insulina avaliada pelo índice de HOMA, e no aumento na capacidade de secreção da célula beta, avaliado pelo HOMA beta. Além disso, foram observadas diminuições significativas nas concentrações de triglicerídeos e do colesterol VLDL.<sup>54</sup> No segundo estudo, 64 mulheres grávidas com diabetes gestacional foram divididas em dois grupos: o grupo intervenção foi designado para receber uma cápsula contendo probióticos, e o grupo controle, para receber uma cápsula com placebo, além do tratamento não farmacológico “padrão”, por um período de 8 semanas. Durante as primeiras 6 semanas do estudo, não foram detectadas diferenças entre os grupos, no entanto nas duas últimas semanas de acompanha-

mento o grupo intervenção apresentou menor ganho de peso e maior redução na glicemia em jejum – diminuição média de 15,3 mg no grupo intervenção versus 7,1 mg/dL no grupo controle, ambos as alterações estatisticamente significativas.<sup>55</sup> Por sua vez, no estudo SPRING, que acompanhou 411 mulheres com alto risco para diabetes gestacional, não foram vistas diferenças no risco desse diabetes entre os grupos intervenção – suplementação com probióticos, a partir da 13ª semana, cepas de *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium animalis* – e placebo.<sup>56</sup> Em resumo, o uso de prebióticos e, especialmente, o de probióticos são alternativas terapêuticas muito promissoras para a prevenção e o tratamento do diabetes e da síndrome metabólica. Portanto, apesar de uma possível ação benéfica dos probióticos e prebióticos na prevenção e no tratamento do DM, ainda não há certeza sobre aspecto. Além disso, caso esse efeito seja confirmado, restam as questões sobre as substâncias mais eficazes e suas doses, no caso dos prebióticos, e quais são as cepas de microrganismos e suas doses, no caso dos probióticos, antes de podermos fazer recomendações formais.

## Referências bibliográficas

1. Food and Drug Administration. Dietary supplements: 2003 [Internet]. [acesso em 2017 maio 13]. Available from: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-faq.html>.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Suplementos alimentares: Documento de base para discussão regulatória. Junho 2017 [Internet]. [acesso em 2019 ago. 23]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/3845226/0/Documento+Base.pdf>.
3. Yilmaz Z, Piracha F, Anderson L, Mazzola N. Supplements for diabetes mellitus: a review of the literature. *J Pharm Pract*. 2017;30(6):631-638.
4. Australian Institute of Sport. Sports nutrition [Internet]. [acesso em 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 Y. Peptides and Proteins in Whey and Their Benefits for Human Health. *Austin J Nutri Food Sci*. 2014;1(1):1002.
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  $\beta$ -lactoglobulin. *Food Chem*. 2013;141(2):1072-7.
8. Marathe C, Rayner C, Jones K, 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.
10. Acheson KJ, Blondel-Lubrano A, Oguey-Araymon S, Beaumont M, Emady-Azar S, Ammon-Zufferey C, et al. Protein choices targeting thermogenesis and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(3):525-34.
11. Petersen BL, Ward LS, Bastian ED, Jenkins AL, Campbell J, Vuksan V. A whey protein supplement decreases post-prandial glycemia. *Nutr J*. 2009;8:47.
12. 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.
13. 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.
14. Gualano B, de Salles Painelli 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.
15. Gualano B, de Salles Painelli V, Roschel H, Lugaesi 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.
16. Gallen IW, Hume C, Lumb A. Fuelling the athlete with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(2):130-6.
17. Holub I, Gostner A, Theis S, et al. Novel findings on the metabolic effects of the low glycaemic carbohydrate isomaltulose (Palatinose). *Br J Nutr*. 2010;103(12):1730-7.
18. Position Statement on Meal Replacement Approaches in the Management of Overweight and Obesity. Dietitians Working in Obesity Management UK; 2005.
19. Heymsfield SB, Van Mierlo CA, Van Der Knaap P, 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Sattarinezhad A, Roozbeh J, Shirazi Yeganeh B, Omrani GR, Shams M. Resveratrol reduces albuminuria in diabetic nephropathy: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Metab*. 2019;45(1):53-59.
25. Poolsup N, Suksomboon N, Kurnianta PDM, Deawjaroen K. Effects of curcumin on glycemic control and lipid profile in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215840.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Barbagallo M, Dominguez L. Magnesium and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(10):1152-7.
30. 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.
31. 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;111:272-282.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappathy 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.
36. Wang X, Wu W, Zheng W, Fang X, Chen L, Rink L, et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019.
37. Yan MK, Khalil H. Vitamin supplements in type 2 diabetes mellitus management: A review. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 2:S589-S595.
38. 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.
39. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):419-46.
40. Song Y, Wang L, Pittas A, 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.
41. Seida J, Mitri J, Colmers I, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, et al. Clinical review: 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.
42. Pittas A, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(6):520-30.
43. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44.
44. 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*. 2017;56(7):2415-22.
45. Pellonperä O, Mokkala K, Houttu N, Vahlberg T, Koivuniemi E, Tertti K, et al. Efficacy of Fish Oil and/or Probiotic Intervention on the Incidence of Gestational Diabetes Mellitus in an At-Risk Group of Overweight and Obese Women: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2019 Jun;42(6):1009-17.
46. 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.
47. Gao L, Lin L, Shan N, Ren CY, Long X, Sun YH, et al. The impact of omega-3 fatty acid supplementation on glycemic control in patients with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018:1-7.
48. Nakamura Y, Omaye ST. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: Mechanistic insights. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9:60.
49. 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.
50. 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.

51. Costa GT, Guimarães SB, Sampaio HA. Fructo-oligosaccharide effects on blood glucose: an overview. *Acta Cir Bras.* 2012;27(3):279-82.
52. 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.
53. 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.* 2018;37(2):532-41.
54. 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.
55. Dolatkhah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi 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.
56. Callaway L, McIntyre H, Barrett H, Foxcroft K, Tremellen A, Lingwood BE, et al. Probiotics for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Women: Findings From the SPRING Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2019;42(3):364-71.



## **PARTE 7**

---

Diabetes *mellitus*  
gestacional



# Diabetes *mellitus* gestacional

## Introdução

O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é definido, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma intolerância aos carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação atual e não preenche os critérios diag-

nósticos de diabetes *mellitus* franco.<sup>1-4</sup> É o problema metabólico mais comum na gestação e tem prevalência em 3 a 25% das gestações, dependendo do grupo étnico, da população e do critério diagnóstico utilizado.<sup>5,6</sup> A incidência de DMG tem aumentado em paralelo com o aumento do DM2 e da obesidade na população.<sup>5</sup> Os fatores de risco para DMG encontram-se no Quadro 1.

**Quadro 1.** Fatores de risco para DMG.<sup>3</sup>

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, macrosomia ou DMG
Síndrome de ovários policísticos
Baixa estatura (menos de 1,5 m) <sup>6</sup>
Hemoglobina glicada $\geq 5,9\%$ no primeiro trimestre.

DMG: diabetes *mellitus* gestacional.

## Rastreamento e diagnóstico

Diferentes métodos são atualmente utilizados para o diagnóstico de DMG<sup>8-10</sup> (Tabela 1). Em 2010, a *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) decidiu que os critérios diagnósticos do DMG deveriam basear-se nos resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO), uma pesquisa observacional que tinha como meta encontrar um ponto de corte que ligasse a hiperglicemia materna a eventos perinatais adversos.<sup>8,11</sup> Foram propostos, então, novos pontos de corte para o jejum, em 1 e 2 horas, que são  $\geq 92$  mg/dL,  $\geq 180$  mg/dL e  $\geq 153$  mg/dL, respectivamente. Segundo esses novos critérios, um valor anormal já leva ao diagnóstico de DMG (Tabela 1). Em 2013, a OMS endossou o uso desses pontos de corte para o diagnóstico de DMG, destacando que glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL ou após sobrecarga  $> 200$  mg/dL seriam critérios diagnósticos para diabetes *mellitus* franco, e não DMG.<sup>1</sup> Embora ainda não exista consenso entre as sociedades médicas internacionais em 2017, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) juntamente com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e com o Ministério da Saúde do Brasil definiram uma proposta conjunta de pa-

dronização do rastreamento e diagnóstico do DMG no país.<sup>12</sup> Os critérios brasileiros foram adaptados dos critérios aceitos em 2013 pela OMS.<sup>1</sup>

Para esse consenso foram analisados alguns pontos relevantes:

- Fatores clínicos de risco: a utilização de fatores clínicos de risco como forma de rastrear gestantes que devem ser submetidas a testes diagnósticos para DMG não é ideal, pois apresenta baixa sensibilidade.
- Diagnóstico universal: deve-se proporcionar a todas as gestantes a possibilidade de diagnóstico de DMG.
- Viabilidade financeira e disponibilidade técnica do teste proposto: o método diagnóstico a ser utilizado deve ser o melhor possível dentro da capacidade da região.
- Teste com melhor sensibilidade/especificidade: considera-se que o teste com melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DMG é o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75 g, com dosagens em jejum, 1 e 2 horas após e com os valores propostos pela IADPSG e referendados pela OMS 2013.<sup>1</sup>

A investigação de DMG deve ser feita em todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes. A presença de fatores associados com maior risco de hiperglicemia na gravidez não deve ser utilizada para fins de rastreamento de DMG.<sup>1,8,12</sup>

Na primeira consulta pré-natal, deve ser solicitada glicemia de jejum, com o principal objetivo de detectar o diabetes preexistente. A hiperglicemia inicialmente detectada em qualquer momento da gravidez deve ser categorizada e diferenciada em DM diagnosticado na gestação (do inglês *overt diabetes*) ou em DMG.

Se o valor encontrado for  $\geq 126$  mg/dL, será feito o diagnóstico de DM diagnosticado na gestação.

Se a glicemia plasmática em jejum for  $\geq 92$  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.

Observação: devido à escassez de estudos de desfechos que suportam as evidências do critério da glicemia de jejum para o diagnóstico de DMG no início da gestação, em caso de viabilidade local, mulheres com diagnóstico de DMG por glicemia de jejum no primeiro trimestre podem ser reavaliadas quanto à tolerância a glicose no segundo trimestre.<sup>13</sup>

Considerando-se o benefício do diagnóstico precoce e as dificuldades de acesso a exames em muitos locais do nosso país, a presente diretriz reforça a importância da abordagem terapêutica o mais precoce possível das gestantes com disglucemia.

Pode-se, portanto, definir:

- Diabetes *mellitus* gestacional (DMG): mulher com hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez, com níveis glicêmicos sanguíneos que não atingem os critérios diagnósticos para DM.
- Diabetes *mellitus* diagnosticado na gestação (*overt diabetes*): mulher sem diagnóstico prévio de DM, com hiperglicemia detectada na gravidez e com níveis glicêmicos sanguíneos que atingem os critérios da OMS para a DM fora da gestação.

Caso a glicemia antes da 20ª semana seja  $< 92$  mg/dL, a gestante deve realizar um novo TOTG no segundo trimestre, entre a 24ª e 28ª semanas de gestação.

Na reanálise do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional, identificou-se prevalência estimada de casos de DMG de aproximadamente 18% na população brasileira considerando-se os critérios propostos pelo IADPSG (2010) e aceitos pela OMS (2013). Além disso, verificou-se que 86% dos casos que teriam diagnóstico de DMG pelo TOTG com 75 g poderiam ser identificados apenas pela avaliação da glicemia de jejum do teste, pois apresentavam valor maior ou igual a 92 mg/dL.<sup>14</sup>

Assim, considerando-se as especificidades do Brasil, a proposição de duas estratégias de diagnóstico de DMG para nossa população, na dependência da viabilidade financeira e disponibilidade técnica de cada região, é importante para alcançar a maior cobertura possível e, desta forma, diminuir a iniquidade no acesso (Figuras 1 e 2).

### Recomendações para diagnóstico de DMG em local em situação de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica total (Figura 1)<sup>12</sup>

Em situações de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total, todas as gestantes com glicemia de jejum inferior a 92 mg/dL devem realizar o TOTG com 75 g de glicose de 24 a 28 semanas. Se o início do pré-natal for tardio (após 20 semanas de idade gestacional) deve-se realizar o TOTG com a maior brevidade possível. Estima-se que assim sejam detectados 100% dos casos.

O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) deve ser precedido por 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.

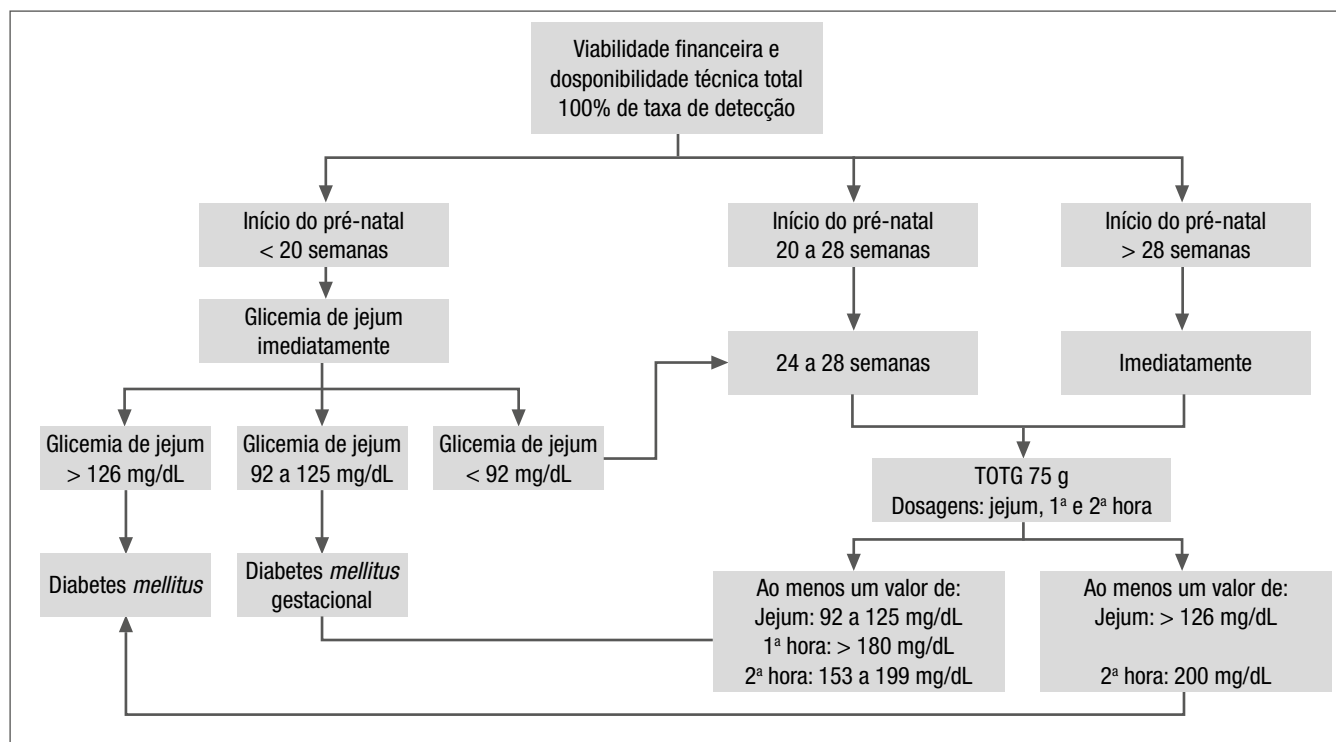
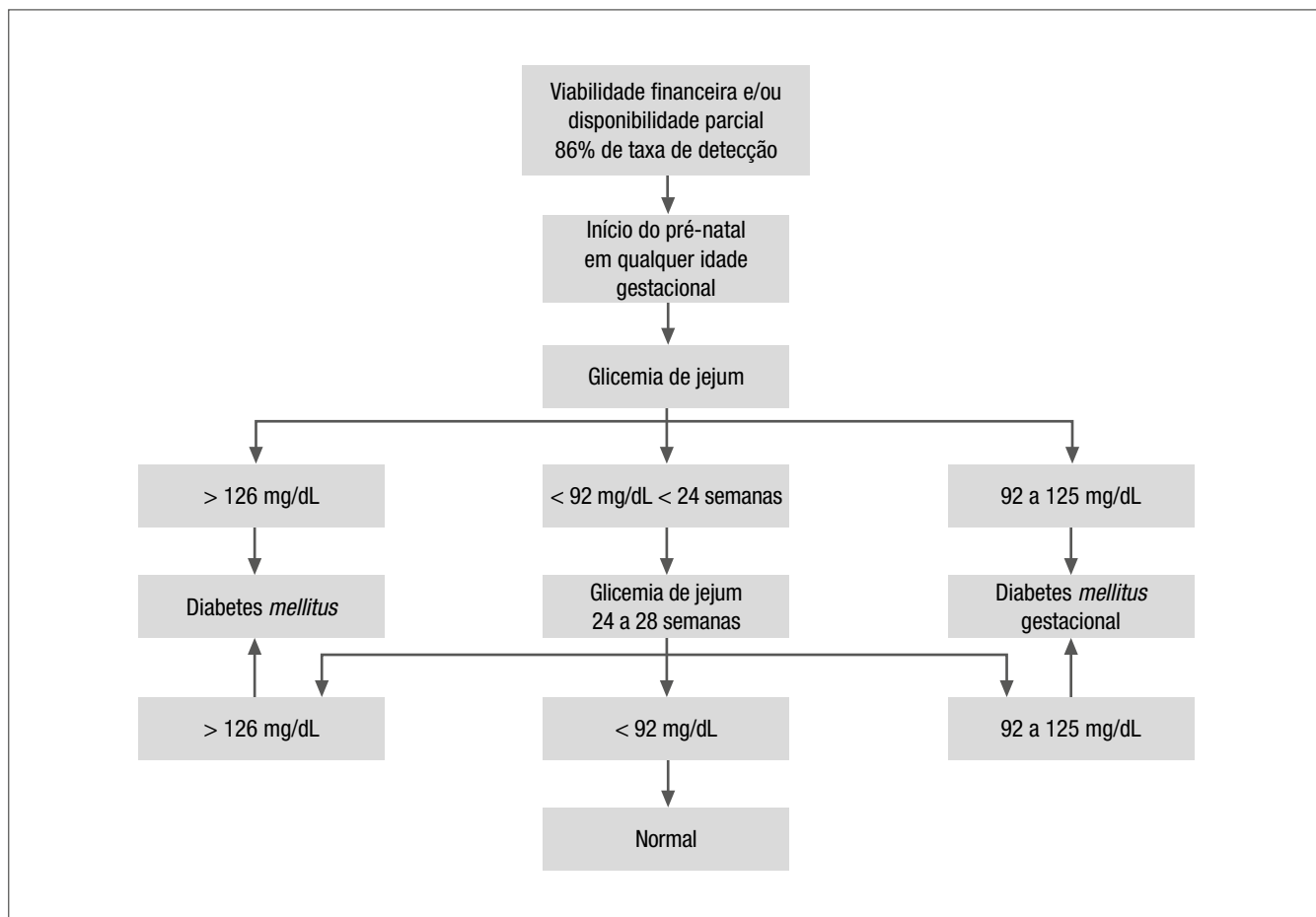


Figura 1. Diagnóstico de DMG em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total.

## Recomendações para diagnóstico de DMG em local em situação de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial<sup>12</sup>

Em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade

de técnica parcial, todas as gestantes devem realizar a glicemia de jejum no início do pré-natal para diagnóstico de DMG e de DM diagnosticado na gestação, e, caso o resultado do exame apresente valores inferiores a 92 mg/dL, antes de 24 semanas de idade gestacional, deve-se repetir a glicemia de jejum de 24 a 28 semanas. Estima-se que assim sejam detectados 86% dos casos.



**Figura 2.** Diagnóstico de DMG em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica parcial.

**Tabela 1.** Diagnóstico de DMG em TOTG com ingestão de 75 g de glicose.

	OMS (2013) <sup>1**</sup>	NIH (2012) <sup>10*</sup>	IADPSG (2010) <sup>8**</sup> ; SBD, OPAS, FEBRASGO e MS (2017) <sup>12</sup>
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*; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde; FEBRASGO: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; MS: Ministério da Saúde.

\* Dois valores alterados confirmam o diagnóstico.

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

## Tratamento

Evidências sugerem que a intervenção em gestantes com DMG pode diminuir a ocorrência de eventos adversos na gravidez (B).<sup>15-18</sup>

O tratamento inicial do DMG consiste em orientação alimentar que permita ganho de peso adequado e con-

trole metabólico (A).<sup>19,20</sup> O cálculo do valor calórico total da dieta deve ser feito de acordo com o índice de massa corporal (IMC).<sup>20,21</sup> O ganho de peso indicado ao longo da gestação baseia-se, idealmente, na avaliação do IMC pré-gestacional ou no IMC obtido no início do pré-natal (Tabela 2).<sup>21</sup>

**Tabela 2.** Faixas de ganho de peso gestacional semanal e total (kg) recomendadas até o termo, conforme o índice de massa corporal pré-gestacional.<sup>21</sup>

IMC pré-gestacional (kg/m <sup>2</sup> )	Ganho de peso (kg) total até a 14 <sup>a</sup> semana	Ganho de peso (kg) semanal no 2 <sup>o</sup> e 3 <sup>o</sup> trimestres (a partir da 14 <sup>a</sup> semana)	Ganho de peso (kg) total na gestação
Baixo peso < 18,5	1,0–3,0	0,51 (0,44–0,58)	12,5–18,0
Adequado entre 18,5 e 24,9	1,0–3,0	0,42 (0,35–0,50)	11,5–16,0
Sobrepeso entre 25,0 e 29,9	1,0–3,0	0,28 (0,23–0,33)	7,0–11,5
Obesidade ≥ 30,0	0,2–2,0	0,22 (0,17–0,27)	5,0–9,0

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), e recomenda-se consumo mínimo diário de 175 g de carboidratos, 71 g de proteínas (1,1 g/kg/dia) e 28 g de fibras.<sup>22</sup> 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.<sup>23</sup> São escassos os estudos de segurança do uso de adoçantes na população de gestantes. Os edulcorantes (aspartame, sacarina, acessulfame-K e sucralose) podem ser usados como alternativa para a substituição da sacarose, entretanto, devem ser utilizados com moderação, conforme os limites diários recomendados pela OMS e aceitos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (B).<sup>22,24</sup>

- 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 contraindicações obstétricas (B).<sup>25,26</sup> 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 ≥ 95 mg/dL e 1 hora pós-prandial ≥ 140 mg/dL ou 2 horas pós-prandiais ≥ 120 mg/dL), deve-se iniciar tratamento farmacológico (B).<sup>19,20</sup> 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 29<sup>a</sup> e a 33<sup>a</sup> semanas de gestação (B).<sup>27</sup>

A dose inicial de insulina é de 0,5 U/kg, com ajustes individualizados para cada caso (B).<sup>28</sup> Em geral, associam-se insulinas humanas de ações intermediária e rápida. Os análogos de insulina asparte e lispro têm vantagens sobre a insulina regular, promovendo melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandiais com menor ocorrência de hipoglicemias (B).<sup>29,30</sup> O análogo de ação prolongada detemir, após a conclusão de um estudo randomizado controlado realizado em mulheres com DM1,<sup>31</sup> é classificado pela agência reguladora norte-americana *Food*

*and Drug Administration* (FDA) e pela Anvisa como A para uso durante a gestação. Embora o uso de insulina glargina não esteja 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.<sup>32</sup> Dados de animais não indicam toxicidade reprodutiva. O uso de glargina, segundo a bula aprovada pela Anvisa pode ser considerado durante a gravidez, se clinicamente necessário, e pertence à categoria C na gestação.

Em relação ao uso de antidiabéticos orais na gravidez, número crescente de estudos não mostra efeitos deletérios materno-fetais do uso da metformina na gestação.<sup>33,34</sup> A metformina ultrapassa a barreira placentária.<sup>35</sup> Em bula, por determinação da Anvisa, a metformina é categoria B. Estudos realizados em animais não demonstraram risco fetal. 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.<sup>33</sup> Filhos de mulheres incluídas no estudo Metformina em Diabetes Gestacional (MiG) foram acompanhados e avaliados prospectivamente em comparação com a prole de mães tratadas com insulina durante a gestação, configurando a coorte MIG TOFU (do inglês “The Offspring Follow-Up”).<sup>36,37</sup> A avaliação aos dois anos de idade das crianças expostas à metformina durante o período intrauterino evidenciou aumento na circunferência braquial e pregas cutâneas subescapulares na região de bíceps. Não houve diferenças na massa gorda total e na porcentagem de gordura corporal.<sup>36</sup> Apesar de importante perda de seguimento de 72% das crianças incluídas, em um dos centros a avaliação aos sete anos das que mantiveram seguimento clínico não apresentou diferenças em medidas antropométricas e nas características metabólicas. Por sua vez, em outra região, a análise aos nove anos evidenciou maiores medidas de peso, circunferência de braço e cintura e relação cintura/altura. Não houve diferença na avaliação de outras variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem.<sup>37</sup> Portanto, considera-se que não foram observados eventos adversos graves no acompanhamento em médio prazo das crianças expostas. No entanto, até o momento ainda não há dados disponíveis sobre o efeito metabólico desta população na vida adulta decorrente desta exposição.

A glibenclamida, embora de forma menos contínua do que a metformina, também apresenta passagem placentária.<sup>38</sup> Seu uso está associado ao aumento do risco de hipoglicemia neonatal, maior ganho de peso materno, maior ganho de peso neonatal e macrosomia, sugerindo que essa medicação não deva ser utilizada no tratamento do diabetes na gestação.<sup>39-41</sup>

Outros agentes orais não foram adequadamente estudados na gestação e são contraindicados.

A insulina é a primeira escolha na terapêutica medicamentosa para controle glicêmico no período gestacional, devido à sua eficácia comprovada e à pequena passagem placentária.

Existem situações nas quais o uso de metformina poderia ser considerado: falta de adesão da paciente ao uso de insulina; não acessibilidade à insulina; dificuldade na autoadministração de insulina; estresse para a paciente em níveis exacerbados decorrentes uso de insulina e que determina restrição alimentar não corrigida mesmo após orientação adequada; necessidade de altas doses diárias de insulina (>100 UI) sem resposta adequada no controle glicêmico e ganho de peso excessivo em uso de insulina.<sup>42</sup>

## 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 (D).<sup>43,44</sup>

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.<sup>45</sup> 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.<sup>20</sup> É recomendada a presença de um neonatologista na sala de parto (D).

## Pós-parto

No primeiro dia após o parto, os níveis de glicemia devem ser observados, 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 que, além dos benefícios ao bebê, está associado à prevenção do diabetes tipo 2 em mulheres com histórico de DMG.<sup>46</sup> Caso ocorra hiperglicemia durante esse período, a insulina é o tratamento indicado. A prescrição de dietas hipocalóricas durante o período de amamentação deve ser evitada. A incidência de diabetes entre mulheres com história prévia de DMG varia de 3 a 65%.<sup>47</sup>

A reclassificação deve ser feita, idealmente, seis semanas após o parto para todas as mulheres que tiveram DMG, utilizando-se os critérios padronizados para a população em geral. A realização do TOTG com 75 g de glicose, seis semanas após o parto, é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de diabetes após a gestação e deve ser a opção em situações de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total. Em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial, pode-se realizar a glicemia de jejum seis semanas após o parto para diagnóstico de DM e de glicemia de jejum alterada.<sup>12</sup> Não está indicada a dosagem de hemoglobina glicada no pós-parto pois esse exame não está validado para o diagnóstico de diabetes no puerpério. Caso o TOTG com 75g de glicose ou a glicemia de jejum sejam normais, a paciente deverá ser avaliada anualmente por meio de glicemia de jejum e/ou TOTG com 75 g de glicose ou pela medida da HbA1c.<sup>12</sup>

Nas revisões médicas anuais, é fundamental indicar a manutenção do peso adequado, revisando as orientações sobre dieta e atividade física.<sup>48</sup> Mulheres com intolerância à glicose e histórico de DMG devem mudar seus hábitos de vida, com dieta adequada e exercícios físicos, mantendo um peso próximo do ideal para evitar o aparecimento do diabetes. No estudo de prevenção do diabetes (DPP), mulheres que reduziram 7% do peso corporal, com prática de atividade física regular ou quando utilizam metformina, tiveram diminuição de 53% da incidência de DM2.<sup>49</sup>

Opções de métodos contraceptivos devem ser apresentadas para a paciente ainda na gestação ou na primeira avaliação do puerpério. Não há métodos contraceptivos especificamente contraindicados para mulheres com DMG prévio. Entretanto, a escolha do método deve se basear nas características individuais da paciente.<sup>50</sup>

### 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 $\geq 126$ mg/dL, confirmada em duas medidas, é feito o diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> diagnosticado 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 55% 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, trabalho de parto prematuro, sangramento uterino persistente após o segundo trimestre e restrição de crescimento intrauterino.	A
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 em 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 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.	B
Deve-se realizar TOTG com 75 g de glicose 6 semanas após o parto para avaliar o status 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 o peso corporal e manter atividade física regular. O uso de metformina pode ser indicado para aquelas que apresentam intolerância à glicose.	A

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]. Genebra; 2013 [accessed 2017 Jul 3]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO\\_NMH\\_MND\\_13.2\\_eng.pdf](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.
- Hughes RC, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An Early Pregnancy HbA1c  $\geq 5.9\%$  (41 mmol/mol) Is Optimal for Detecting Diabetes and Identifies Women at Increased Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care* 2014;37:2953-9.
- 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.
- 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; 2017.
- McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA, Feig DS, Catalano PM, Damm P, McElduff A. Issues With the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Early Pregnancy. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39(1):53-4.
- Trujillo J, Vigo A, Reichelt A, Duncan BB, Schmidt MI. Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gesta-

- tional diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Sep;105(3):322-6.
15. 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.
  16. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinsons JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477-86.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Ministério da Saúde, Saúde da Mulher. Assistência pré-natal: manual técnico. Brasília, DF: Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde; 2000; 66 p.
  20. American Diabetes Association. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. 6rd ed. Clinical Education Series. Arlington; 2019.
  21. Institute of Medicine, National Research Council. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.
  22. Duarte-Gardea MO, Gonzales-Pacheco DM, Reader DM, Thomas AM, Wang SR, Gregory RP, Piemonte TA, Thompson KL, Moloney L. Academy of Nutrition and Dietetics Gestational Diabetes Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet.* 2018 Sep;118(9):1719-42.
  23. 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.
  24. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(2):255-75.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Buchanan T, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrijejo 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.
  28. Hadden DR. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. *Diabetic Med.* 2001;18(12):960-4.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariassen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2017 Jan;34(1):27-36.
  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. 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.
  37. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2011;6(1):e000456.
  38. Schwartz RA, Rosenn B, Aleksa K, Koren G. Glyburide transport across the human placenta. *Obstet Gynecol.* 2015 Mar;125(3):583-8.
  39. 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.
  40. 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.
  41. Hebert MF, Ma X, Narahariseti 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.
  42. Kalra B, Gupta Y, Singla R, Kalra S. Use of oral anti-diabetic agents in pregnancy: a pragmatic approach. *N Am J Med Sci.* Jan;7(1):6-12.
  43. Kalra S, Kalra B, Gupta Y. Glycemic management after antenatal corticosteroid therapy. *N Am J Med Sci.* 2014 Feb;6(2):71-6.
  44. Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R (2016) Antenatal Corticosteroids for Reducing Adverse Maternal and Child Outcomes in Special Populations of Women at Risk of Imminent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11(2): e0147604.
  45. 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.
46. Gunderson EP, Hurston SR, Ning X, Lo JC, Crites Y, Walton D, et al. Study of Women, Infant Feeding and Type 2 Diabetes After GDM Pregnancy Investigators. Lactation and progression to type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163:889-98.
  47. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-8.
  48. Ehrental DB, Maiden K, Rogers S, Ball A. Postpartum healthcare after gestational diabetes and hypertension. 2014;23(9):760-4.
  49. 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.
  50. WHO . WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Geneva: 2015. Acesso: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/mec-wheel-5th/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/mec-wheel-5th/)

# Avaliação e tratamento da paciente gestante com diabetes *mellitus*

## Introdução

A disglucemia 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.<sup>1,2</sup> 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 4,7% delas.<sup>3</sup>

É muito importante a diferenciação entre os tipos de diabetes, uma vez que causam impactos diversos sobre o curso da gravidez e o desenvolvimento fetal. O diabetes pré-gestacional pode resultar em complicações 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.<sup>4</sup> Além das complicações no concepto, as manifestações maternas também são relevantes, em especial na presença prévia de complicações, como retino, neuro, nefro e vasculopatia.<sup>5</sup>

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  $\geq 126$  mg/dL ou a hemoglobina glicada (HbA1c) seja  $\geq 6,5\%$ , é provável que se trate de um diabetes de qualquer tipo, já existente na fase pré-gestacional, mas não diagnosticado previamente. Esse rastreamento busca prevenir as complicações mais graves nessas mulheres.<sup>6</sup>

O diagnóstico de diabetes monogênico ou MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) pode ser feito na gestação; estima-se que a prevalência de MODY seja de 5% entre as mulheres com diabetes gestacional (DMG). GCK-MODY e também HNF1A-MODY ou HNF4A-MODY podem ser distinguidos de DMG realizando uma análise mais detalhada de suas características usuais (hiperglicemia leve em jejum com pequeno aumento no minuto 120 durante o teste oral de tolerância à glicose), HbA1c e IMC normais e histórico familiar positivo.<sup>7</sup>

## 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). As pacientes e seus familiares devem ser informados sobre de que modo o diabetes pode complicar a gravidez e de que maneira a gravidez pode agravar o diabetes (Quadro 1).<sup>8</sup>

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.<sup>9</sup>

#### 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 <sup>2</sup> ).

Aspectos a serem enfatizados a pacientes com diabetes e a seus familiares no período pré-gestacional
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 e depois, bem como a importância da amamentação precoce do recém-nascido com o intuito de reduzir o risco de hipoglicemia neonatal.
A possibilidade da ocorrência de internação do recém-nascido em unidade de terapia intensiva por hipoglicemia ou imaturidade pulmonar, 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

Devem-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.<sup>10</sup> Como a organogênese ocorre antes da sétima 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).<sup>10</sup> É necessário enfatizar para as pacientes que a redução nos níveis de HbA1c, visando ao alvo de 6%, tende a diminuir o risco de malformações fetais e abortamentos.<sup>11</sup> A gravidez deve ocorrer quando o diabetes estiver bem controlado e, preferencialmente, com valores de HbA1c dentro da normalidade.<sup>12</sup> Mulheres com HbA1c > 10% devem ser desencorajadas a engravidar até que alcancem melhor controle glicêmico.<sup>12</sup>

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. Devem-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).<sup>13</sup> 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).<sup>13</sup>

O controle glicêmico durante a gravidez é considerado ótimo quando os valores de glicemia pré-prandial se encontram entre 63 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).<sup>13</sup> O estudo Conceptt, de caráter multicêntrico e multinacional,

avaliou uma coorte de pacientes com DM1 por cerca de doze meses. O grupo era formado por mulheres grávidas ( $\leq 13$  semanas e 6 dias de gestação) ou por mulheres que planejavam engravidar; as pacientes foram divididas entre as que receberam controle através de monitoramento contínuo de glicose (MCG) e/ou realizaram glicemia capilar. As pacientes grávidas que fizeram o MCG ficaram mais tempo no alvo glicêmico e menor tempo em hiperglicemia. Os recém-nascidos apresentaram menor incidência de pesos grandes para a idade gestacional, menor taxa de internações em UTI neonatal, e menos hipoglicemia neonatal; possivelmente por ficarem menos expostos à hiperglicemia materna. Em junho de 2019 foi publicado o Consenso Internacional para a interpretação dos dados do MCG em pacientes com diabetes, inclusive durante a gestação). Baseado no estudo Conceptt, para gestantes com DM1, o ideal é manter 70% das medições de glicose dentro do alvo (63 a 140 mg/dL), 25% acima do alvo, 5% abaixo do alvo, sendo 4% abaixo de 63 mg/dL e 1% abaixo de 54 mg/dL.<sup>14,15</sup>

Existem poucos dados de CGM em gestantes com DM2; um estudo demonstrou que gestantes com DM2 ficam 1/3 do tempo com menos hiperglicemia do que as que têm DM1 e atingem 90% do tempo no alvo.<sup>16</sup> Não existe estudo nacional de custo-efetividade com o uso de MCG em tempo real na gestação. O uso dessa tecnologia pode estar indicado nos casos de gestantes com grande variabilidade glicêmica ou naquelas com risco de hipoglicemia sem aviso (D).

## 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 concepto. 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).<sup>17</sup> O ganho de peso esperado ao longo da gestação em mulheres com IMC pré-gestacional entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> é de 11,5 a 16 kg. Já nas gestantes com IMC pré-gestacional  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, é considerado seguro o aumento, até o final da gravidez, entre 5 e 9 kg (C).<sup>18</sup>

A distribuição recomendada do conteúdo calórico deve ser individualizada mantendo as seguintes proporções:



- 40 a 55% de carboidratos (no mínimo 175 g/dia);
- 15 a 20% de proteínas (no mínimo 1,1 g/kg/dia);
- 30 a 40% de gorduras.

Dietas contendo alimentos com baixo índice glicêmico, com no mínimo 175 g diárias de carboidratos, são indicadas para pacientes com DMG, DM2 e DM1. Estes devem ser distribuídos de 10 a 15% no café da manhã, 30% no almoço e jantar e o restante nos lanches, objetivando-se evitar episódios de hiperglicemia, hipoglicemia ou cetose.<sup>19</sup>

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).<sup>19</sup> A ceia tem grande importância, em especial para mulheres que fazem uso de insulina protamina neutra Hagedorn (*neutralprotamine* 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).<sup>20</sup>

O consumo de álcool está contraindicado durante a gestação (A).

## Suplementação de vitaminas e minerais

O uso de ácido fólico (600 µg a 5 mg/dia) desde o período pré-concepcional até a 12ª semana de gravidez é recomendado para reduzir o risco de defeito no fechamento do tubo neural do recém-nascido (A).<sup>21</sup> A suplementação de outras vitaminas e sais minerais deve ser realizada quando detectadas deficiências nutricionais (C).<sup>19</sup>

## 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.<sup>22</sup> 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:<sup>23</sup>

- Doença hipertensiva induzida pela gravidez sem controle adequado;
- Ruptura prematura de membranas;
- Trabalho de parto prematuro;
- Sangramento uterino persistente após o segundo trimestre;
- Incompetência ístmocervical;
- 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),<sup>23</sup> de preferência após as refeições. Deve-se monitorar a glicemia capilar antes e depois dos exercícios 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).<sup>23</sup>

## 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 a placenta,<sup>24</sup> e a metformina o faz em quantidades significativas.<sup>25</sup> 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 semanas 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 neces-

sidade ainda maior de elevação da dose de insulina, chegando a atingir o dobro ou o triplo da dose usada na 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 auto-monitoramento 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 a melhora dos níveis de glicemia pós-prandial e a diminuição da ocorrência de hipoglicemias (B).<sup>26</sup> 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.<sup>27</sup> 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.<sup>28,29</sup> 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.<sup>30</sup> Isso leva à conclusão de que o fator mais importante para a obtenção de bons resultados em uma gravidez acompanhada de diabetes

é o bom controle glicêmico. A indicação do uso de bomba de infusão contínua pode ser especificamente vantajosa nos casos de gestantes que experimentam episódios frequentes de hipoglicemia ao longo do dia e da noite.<sup>31</sup>

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 embriopatas e fetopatas, antes da gravidez ou tão logo ela seja confirmada, substituindo-os por agentes anti-hipertensivos seguros durante a gestação (A).<sup>32,33</sup> Os anti-hipertensivos a serem utilizados são a metildopa, os bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos de duração prolongada e os  $\beta$ -bloqueadores com atividade  $\beta$ -agonista parcial, como carvedilol, labetalol e pindolol. O uso de atenolol foi associado a restrição de crescimento fetal e, portanto, deve ser evitado (C).<sup>34</sup> Embora ainda não sejam bem estabelecidos os riscos do uso de estatinas, recomenda-se suspendê-las antes da gravidez ou tão logo ela seja confirmada, em razão de seus potenciais efeitos teratogênicos (B).<sup>35,36</sup>

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 a dietoterapia (C).<sup>37</sup>

A aspirina em baixa dose entre 60-150 mg/dia deve ser prescrita nas gestantes com DM1e DM2 a partir do final do primeiro trimestre até o nascimento do bebê, a fim de diminuir o risco de pré-eclâmpsia (A).<sup>38</sup>

## Peculiaridades do tratamento da gestante DM2 e MODY

Em caso de confirmação através de estudo genético ou forte suspeita clínica de diabetes monogênico na gestante, o tratamento e acompanhamento devem ser estabelecidos conforme o Quadro 2.<sup>39</sup>

**Quadro 2.** Tratamento e acompanhamento da gestante com diabetes monogênico.

	Efeito da genotipagem na gestação	Tratamento na gestação	Monitoramento na gestação	Considerações pós-parto
<b>MODY GCK</b>	Feto GCK: crescimento e peso de nascimento normais	Nenhum tratamento na pré-concepção e início da gestação. No final da gestação, se houver aumento de peso fetal, iniciar insulina	Após a 26ª semana, fazer US a cada 2 semanas para monitorar crescimento fetal	Nenhum tratamento é necessário
	Feto com genótipo normal: aumento de peso fetal e risco de macrosomia			
<b>MODY HNF1A</b>	Sem efeito ou efeito limitado; relatos de hipoglicemia hiperrinsulinêmica neonatal	Manter a sulfoniluréia na pré concepção ou suspender e iniciar insulina e, após a concepção, tratar com insulina até o parto	Monitorização igual as gestantes com DM1 e DM2	Reiniciar sulfonilureia
<b>MODY HNF4A</b>	Hiperglicemia fetal, macrosomia e hipoglicemia neonatal	Manter a sulfoniluréia na pré-concepção ou suspender e iniciar a insulina e, após a concepção, tratar com insulina até o parto. Se macrosomia, considerar fazer o parto entre 35-38 semanas	Após a 23ª semana, fazer US a cada 2 semanas para monitorar crescimento fetal	Monitorar o bebê por 48 horas pelo risco de hipoglicemia. Reiniciar sulfoniluréia

As pacientes com DM2, quando comparadas às com DM1, necessitam de menores quantidades de insulina em unidades por kg, mas o incremento da dose por trimestre é maior.<sup>40</sup> A prevalência dos distúrbios hipertensivos é maior nas gestantes com DM2.<sup>41</sup>

## Emergências e complicações do diabetes mellitus durante a gravidez

Devem-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 gestação promove um estado fisiológico de catabolismo acelerado, com aumento do risco de cetonúria e cetonemia, mesmo com níveis glicêmicos normais ou pouco elevados.<sup>42</sup> Deve-se descartar a presença de cetoacidose diabética caso a paciente com DM1 apresente intercorrências infecciosas, desidratação e aumento da glicemia (D).<sup>8</sup>

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).<sup>8,43</sup>

## 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).<sup>44</sup>

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<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana de gravidez, é ação prioritária (A).<sup>45</sup> 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.<sup>46</sup>

<b>Primeiro trimestre</b>	US para avaliar a idade gestacional e translucência nucal para verificar a possibilidade de malformações fetais
<b>Segundo trimestre</b>	US morfológico para avaliar malformações: da 20 <sup>a</sup> à 24 <sup>a</sup> semana Doppler das artérias uterinas e das artérias umbilicais: 26 <sup>a</sup> semana Ecocardiograma fetal: da 24 <sup>a</sup> à 28 <sup>a</sup> semana (em casos de diabetes preexistente) US mensal a partir da 24 <sup>a</sup> semana para avaliar crescimento fetal e polidrâmnio
<b>Terceiro trimestre</b>	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: cardiotocografia.

## 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).<sup>8</sup>

### 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).<sup>8</sup>

## Controle glicêmico durante o parto

Deve-se controlar a glicemia capilar de hora em hora durante o parto para manter os níveis entre 70 e 120 mg/dL. Caso a glicemia não seja mantida nesses níveis, será pre-

ciso fazer uso de glicose e/ou insulina em forma de infusão contínua intravenosa (D).<sup>8</sup> Usuárias de bomba de infusão contínua de insulina devem ter ajustada a programação da infusão do medicamento, dependendo do tipo de parto realizado.

## Cuidados iniciais 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).<sup>8</sup>

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).<sup>8</sup> 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, decompensação 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).<sup>47</sup> 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).<sup>48,49</sup>

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, pode ser considerada. 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.<sup>50,51</sup> 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).<sup>52</sup>

A quantidade média total de carboidrato secretado no leite materno é de 160 mg/dia.<sup>53</sup> 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 durante a amamentação.

Droga	Presença no leite materno	Permissão para uso durante a lactação	Referência
Glibenclamida	Não	Sim	Feig <i>et al.</i> <sup>45</sup>
Glicazida	Desconhecida	Não	Não publicado
Glipizida	Não	Sim	Feig <i>et al.</i> <sup>45</sup>
Glimepirida	Desconhecida	Não	Não publicado
Metformina	Menos de 1%	Sim	Hale <i>et al.</i> ; Briggs <i>et al.</i> <sup>43,44</sup>
Acarbose	Menos de 2%	Não	U.S. Food & Drug Administration <sup>47</sup>
Pioglitazona	Estudos em animais indicam pequena quantidade	Não	U.S. Food & Drug Administration <sup>47</sup>

Droga	Presença no leite materno	Permissão para uso durante a lactação	Referência
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 <sup>47</sup>
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 <sup>47</sup>

## 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.<sup>30</sup> O uso de atenolol está associado a bradicardia e a hipotensão em bebês (C).<sup>35</sup> O propranolol e o metoprolol podem estar indicados, mas os bebês devem ser observados quanto a manifestações clínicas que sugiram um β-bloqueio (C).<sup>34</sup>

## Contraceção

O aconselhamento contraceptivo é a indicação de um método efetivo para evitar as consequências indesejáveis de uma gravidez não planejada são necessários. Mulheres com diabetes têm as mesmas opções de escolha de métodos contraceptivos que aquelas sem diabetes. O risco de uma gravidez não planejada supera o risco de qualquer opção de contraceção.

Contraceptivos reversíveis de ação prolongada (LARC) não são dependentes da memória da paciente e têm alta eficácia, o que pode torná-los uma boa escolha para mulheres com DM. Os métodos incluem dispositivo intrauterino (DIU), contraceptivos injetáveis somente com progestogênio, implantes subdérmicos somente com progestogênios e anel vaginal combinado. Os dispositivos intrauterinos (DIU) são seguros, eficazes e não interferem com o metabolismo materno (B). A OMS avaliou os critérios de elegibilidade de diferentes métodos anticoncepcionais para mulher com diabetes (Quadro 3).<sup>54</sup> O uso de métodos hormonais está contraindicado na mulher com maior risco de desenvolver eventos tromboembólicos.

Se o contraceptivo oral for a escolha, a pílula combinada com baixa dose de estrógeno e progestágeno pode ser a melhor opção, assim como a pílula sequencial com ≤ 35 µg de estrógeno e um progestógeno novo (levonorgestrel, desogestrel, gestodeno ou norgestimato) em baixas doses. Pílulas que contenham somente progestágenos são uma alternativa, mas existe a possibilidade de aumento dos níveis séricos de lipídios, além de outros efeitos adversos.<sup>55</sup>

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 com diabetes podem apresentar ciclos menstruais irregulares.

**Quadro 3.** Contraceção na mulher com diabetes sem complicações e menos de 20 anos de diagnóstico – MEC (*Medical Eligibility Criteria*)/Organização Mundial da Saúde

Classe	Contraceptivo
1	DIU de cobre
2	Contraceptivos hormonais combinados
	Contraceptivos hormonais somente progesterona
	DIU com levonorgestrel

1: sem qualquer restrição

2: geralmente pode ser indicado

**Quadro 4.** Contraceção na mulher com diabetes com complicações e mais de 20 anos de diagnóstico – MEC (*Medical Eligibility Criteria*)/Organização Mundial da Saúde

Classe	Contraceptivo
1	DIU de cobre
2	Contraceptivos hormonais combinados
	DIU com levonorgestrel
3	Acetato de medroxiprogesterona depot/enantato de noretisterona
3/4	Contraceptivos hormonais combinados

1: sem qualquer restrição

2: geralmente pode ser indicado

3: uso do método geralmente não recomendado, a menos que outros métodos mais apropriados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis

4: método contraindicado



## Considerações finais

Os medicamentos que podem ser usados por gestantes com diabetes encontram-se na Tabela 2, já os itens mais im-

portantes apresentados neste texto estão no Quadro 5. Ambos trazem os devidos níveis de evidências 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
<b>Adoçantes artificiais</b>			
Aspartame, sacarina, acessulfame-K e sucralose	Com moderação	Com moderação	C
<b>Antidiabéticos orais</b>			
Glibenclamida	Falta consenso	Sim	B
Glicazida	Não	Não	B
Glipizida	Não	Sim	B
Glimepirida	Não	Não	B
Metformina	Falta consenso	Sim	B
Acarbose	Não	Não	C
Rosiglitazona e pioglitazona	Não	Não	C
Sitagliptina, vildagliptina, linagliptina e saxagliptina	Não	Não	C
Exenatida, liraglutida e lixisenatida	Não	Não	D
<b>Insulinas</b>			
NPH	Sim	Sim	A
Regular	Sim	Sim	A
Lispro	Sim	Sim	B
Asparte	Sim	Sim	B
Glargina	Não	Sim	C
Detemir	Sim	Sim	A
Glulisina	Não	Sim	D
Degludeca	Não	Sim	D
<b>Anti-hiperlipemiantes</b>			
Genfibrozila	Não	Não	A
Estatinas	Não	Não	A
<b>Anti-hipertensivos</b>			
Enalapril	Não	Com precaução	A
Captopril	Não	Não	A
Lisinopril	Não	Não	A
Metildopa	Sim	Sim	A
Losartana	Não	Com precaução	A
Candesartana	Não	Não	A
Hidroclorotiazida (baixas doses)	Sim	Sim	C
Inibidores dos canais de cálcio	Não	Sim	C
$\beta$ -bloqueadores (labetalol, metoprolol e propranolol)	Sim	Sim	B
Atenolol	Não	Não	A
<b>Hormônios tireoidianos</b>			
Levotiroxina	Sim	Sim	A

Droga	Uso durante a gravidez	Uso durante a lactação	Grau de recomendação
<b>Antitireoidianos</b>			
Metimazol	Com precaução (evitar no primeiro trimestre)	Sim	B
Propiltiouracil	Sim	Sim	B
Iodo radiativo	Não	Não	A
<b>Antidepressivos</b>			
Fluoxetina	Não	Não	B
Paroxetina	Com precaução	Sim	B
Tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina e clomipramina)	Com precaução	Sim	B
<b>Anti-inflamatórios</b>			
Nimesulida	Com precaução	Com precaução	B
Ácido mefenâmico, cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno e meloxicam	Com precaução	Sim	B
Acetaminofen	Sim	Sim	B
<b>Antibióticos</b>			
Quinolonas (norfloxacino, moxifloxacino e ciprofloxacino)	Não	Não	C
ISGLT2	Não	Não	C

NPH: protamina neutra Hagedorn.

#### Quadro 5. 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 55% 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 <sup>2</sup> .	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, trabalho de 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.
- 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.
- Ryan DK1, Haddow L1, Ramaesh A1, Kelly R2, Johns EC3, Denison FC3, Dover AR4, Reynolds RM. Early screening and treatment of gestational diabetes in high-risk women improves maternal and neonatal outcomes: A retrospective clinical audit. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;144:294-301.
- 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>.
- Kitzmler 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.
- 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.
- Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu XD, Lee Y 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.
- Ludvigsson JF, Neovius M, Söderling J, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Franzén S et al. Periconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden. *BMJ*. 2018;362:k2638.
- 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.
- Denice S Feig, Lois E Donovan, Rosa Corcoy, Kellie E Murphy, Stephanie A Amiel, Katharine F Hunt et al. on behalf of the CONCEPTT Collaborative Group\*. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicenter international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390: 2347-59.
- Bottelino T et al. Clinical Targets for Continuous Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019.
- Murphy HR, Rayman G, Duffield K, et al. Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care*. 2007;30:2785-91.
- 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.
- Institute of Medicine, National Research Council. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.
- Roskjær AB, Andersen JR, Ronneby H, Damm P, Mathiesen ER. Dietary advice on carbohydrate intake for pregnant women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Jan;28(2):229-33.
- 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.
- Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *J Biomed Sci*. 2014;21:77.
- 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.
- ACOG Committee opinion. Number 267, January 2002: exercising during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):171-3.
- Schwartz RA, Rosenn B, Aleksa K, Koren G. Glyburide transport across the human placenta. *Obstet Gynecol*. 2015;125(3):583-8.
- Kovo M, Kogman N, Ovadia O, Nakash I, Golan A, Hoffman 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.
- Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):888-900.
- 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.
- Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, Teixeira MF, Araujo 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.
- Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2011;45(1):9-16.
- 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.
31. 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.
  32. 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.
  33. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin no 125: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 1):396-407.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. Whitten AE, Lorenz RP, Smith JM. Hyperlipidemia-associated pancreatitis in pregnancy managed with fenofibrate. *Obstet Gynecol*. 2011;117(2 Pt 2):517-9.
  38. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low dose aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD, Agency for Health care Research and Quality. 2014;14-05207-EF-1.
  39. Dickens LT, Naylor RN. Clinical Management of Women with Monogenic Diabetes During Pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2018;18(3):12.
  40. Padmanabhan S, Jiang S, Mclean M, Cheung NW. Effect of pregnancy on insulin requirements differs between type 1 and type 2 diabetes: A cohort study of 222 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56(4):352-7.
  41. Alessi J, Wiegand DM, Hirakata VN, Oppermann MLR, Reichelt AJ. Temporal changes in characteristics and outcomes among pregnant women with pre-gestational diabetes. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143:59-65.
  42. Felig P. Maternal and fetal fuel homeostasis in human pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1973;26(9):998-1005.
  43. 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.
  44. Owens LA, Avalos G, Kirwan B, Carmody L, Dunne F. ATLANTICDIP: closing the loop: a change in clinical practice can improve outcomes for women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1669-71.
  45. McNamara JM, Odibo AO. Sonographic evaluation and the pregnancy complicated by diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011;11(1):13-9.
  46. Zajdenverg L, Loureiro AGA, Martins LMNE, Mesquita SJJ, Milech A. Diabetes mellitus. In: Hermogenes CN, Sa RAM. *Obstetrícia básica*, 2ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2007(1):385-403.
  47. 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.
  48. Lund-Blix NA, Stene LC, Rasmussen T, Torjesen PA, Andersen LF, Ronningen 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.
  49. 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.
  50. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia*. 2002;45(11):1509-14.
  51. 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.
  52. 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.
  53. Reader D, Franz MJ. Lactation, diabetes, and nutrition recommendations. *Curr Diab Rep*. 2004;4(5):370-6.
  54. U.S. Food & Drug Administration. Home page [Internet]. Available from: <http://www.fda.gov>.
  55. WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use; Geneva: 2015. Available from: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/mec-wheel-5th/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/mec-wheel-5th/en/).
  56. 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.

## **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.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>

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,<sup>3</sup> sobre uma coorte finlandesa de risco muito alto.<sup>4</sup> 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 2017<sup>5</sup> 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%.<sup>5</sup>

**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 marcadores de aterosclerose subclínica Sem doença aterosclerótica clínica
Intermediário	10 a 20	Homens: 38 a 49 Mulheres: 46 a 56	Sem fatores de estratificação Sem marcadores de aterosclerose subclínica Sem doença aterosclerótica clínica
Alto	20 a 30	Qualquer idade	Com fatores de estratificação ou com marcadores 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,

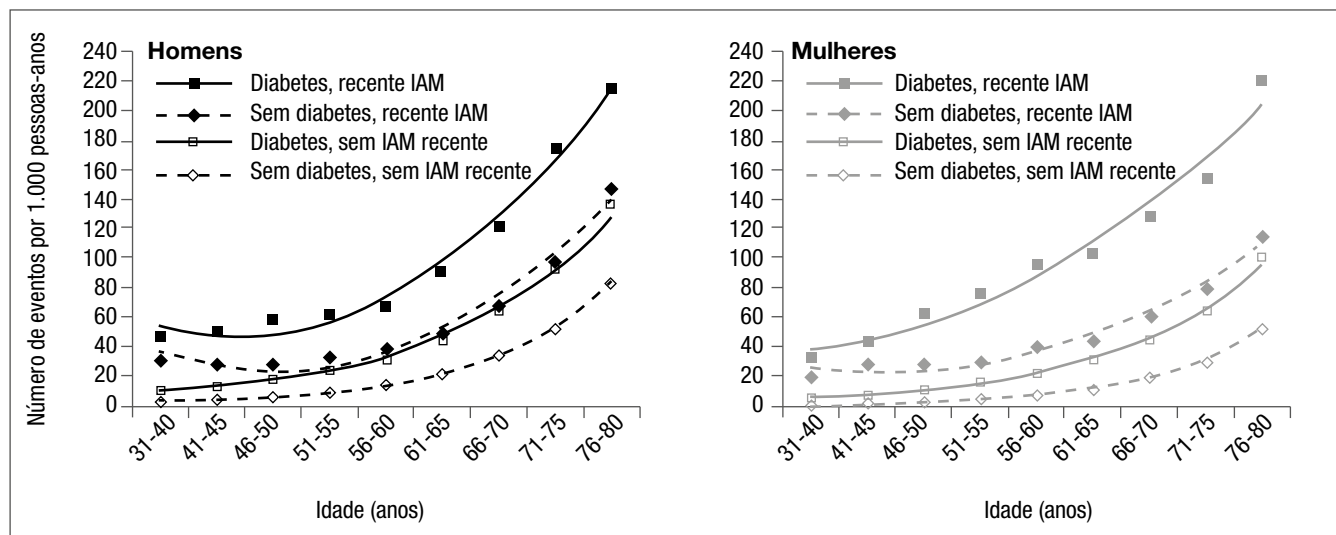
isto é, não apresentam nenhum dos fatores de estratificação (Quadro 1), nem marcadores de aterosclerose subclínica (Quadro 2), nem, ainda, doença aterosclerótica clínica (Quadro 3). Dessa forma, homens e mulheres com DM, respecti-

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.*<sup>6</sup> (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.<sup>5</sup>

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.<sup>7-16</sup>

- Idade > 49 anos para homens e > 56 anos para mulheres;
- Diabetes *mellitus* com duração superior a 10 anos<sup>a</sup>;
- História familiar prematura de doença cardiovascular<sup>b</sup>;
- Presença de síndrome metabólica (critérios da IDF)<sup>c</sup>;
- Hipertensão arterial sistêmica tratada ou não tratada;
- Tabagismo atual<sup>d</sup>;
- 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).

<sup>a</sup> Válido para indivíduos com diabetes iniciado após os 18 anos de idade.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Critérios da IDF: cintura > 90 cm para homens e > 80 cm para mulheres em associação a pelo menos dois dos seguintes critérios: triglicérides > 150 mg/dL, glicose > 100 mg/dL, pressão arterial  $\geq$  130/85 mmHg e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres.

<sup>d</sup> 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.<sup>17-26</sup>

- Escore de cálcio coronário > 10 Agatston<sup>a</sup>;
- Placa na carótida (espessura íntima-média > 1,5 mm)<sup>b</sup>;
- Angiotomografia de coronárias com presença de placa<sup>c</sup>;
- Índice tornozelo-braquial < 0,9;
- Presença de aneurisma de aorta abdominal.

<sup>a</sup> Quando disponível, o escore de cálcio coronário deve ser o exame de escolha.

<sup>b</sup> Determinada por eco-doppler de artérias carótidas.

<sup>c</sup> 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 <sup>a</sup>	LDL-c (mg/dL)	Não HDL-c (mg/dL)	
Baixo	30 a 50%	< 100	< 130	Opcional <sup>b</sup>
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.

<sup>a</sup> LDL-c ou não HDL-c.

<sup>b</sup> 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.<sup>27</sup> 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,<sup>28</sup> 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),<sup>29</sup> 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.<sup>30</sup> 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.<sup>31</sup>

**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.<sup>32</sup> 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 coronariana.<sup>33</sup> 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.

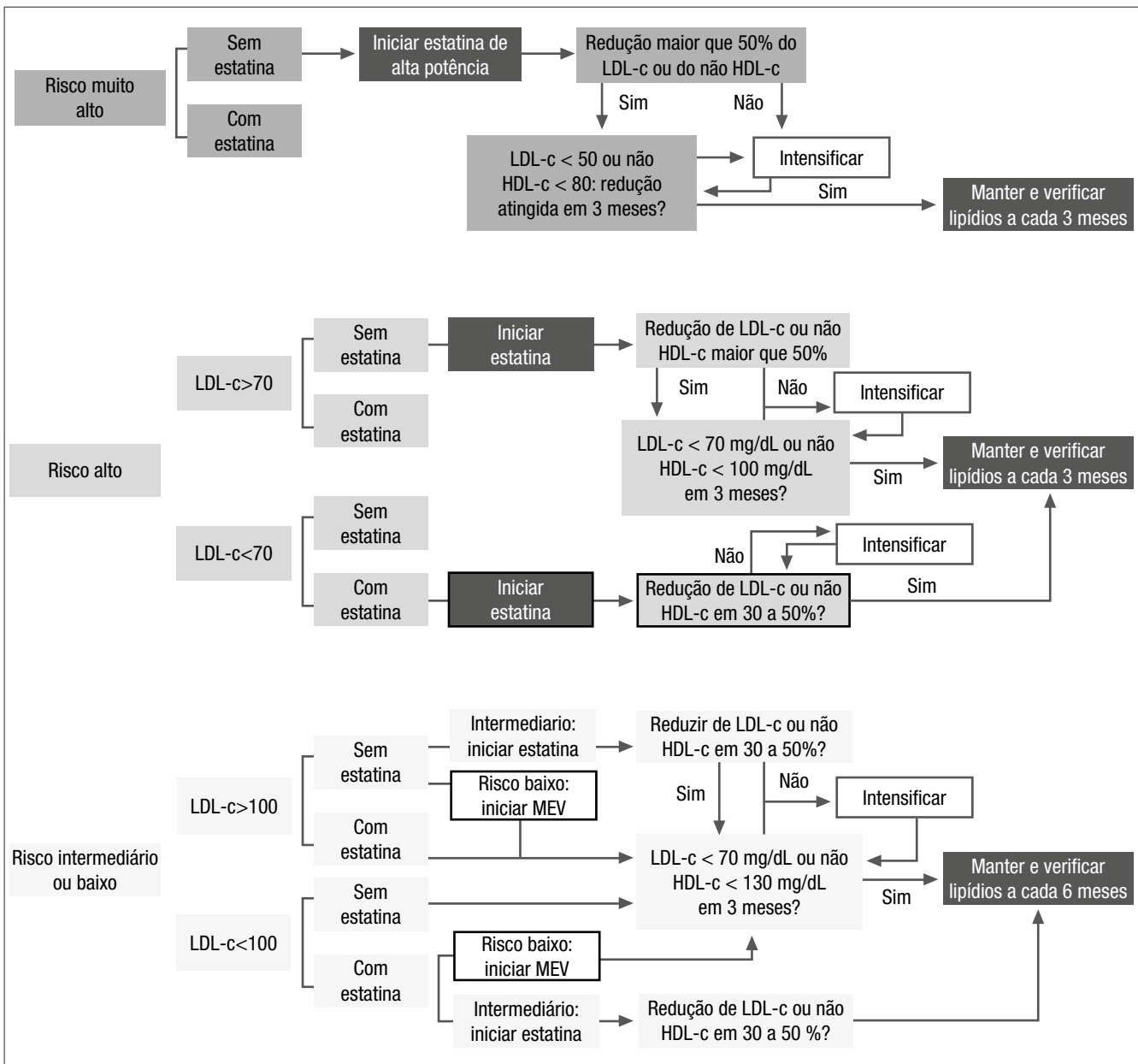
O fluxograma da Figura 2 ilustra a conduta recomendada para cada grupo de risco.



**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 $\leq 70$ mg/dL ou o não HDL-c para $\leq 100$ 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.<sup>35</sup> 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.<sup>36</sup>

#### 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.<sup>37</sup> Da mesma forma, nenhum benefício foi demonstrado em pacientes com IC de causa isquêmica no estudo CORONA.<sup>38</sup> 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.<sup>39</sup>

#### 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-IT<sup>29</sup> 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 SM, Lehto S, Rönkä 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, Marchioni 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.

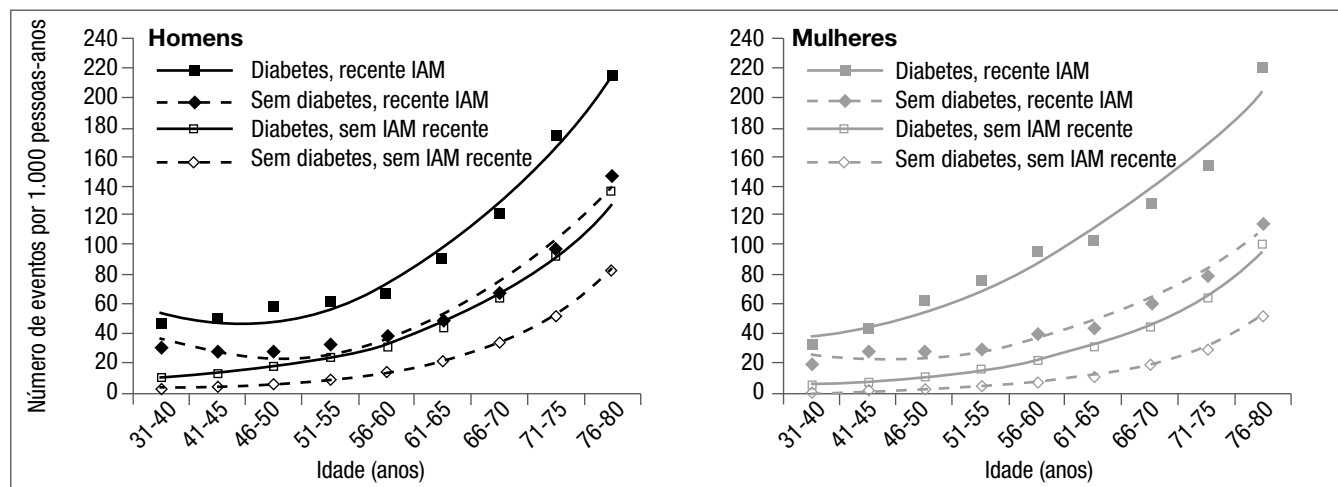
# Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2

## Introdução

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) têm um risco médio 2 a 4 vezes maior de desenvolver doença coronariana comparado a indivíduos sem diabetes.<sup>1</sup> O DM2 também é fator de risco para acidente vascular cerebral isquêmico (AVC), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e doença microvascular, afetando a expectativa e a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Há também um aumento entre 1,5 a 3,6 vezes na mortalidade geral, estimando-se uma redução da expectativa de vida de 4 a 8 anos em relação à população geral.<sup>2</sup> Os principais determinantes do risco cardiovascular são: a idade, os fatores de risco tradicionais (ver Quadro 1), a presença de aterosclerose subclínica detectada por métodos diagnósticos e a história de eventos cardiovasculares.

Na Figura 1 podemos ver como o risco se comporta em relação à idade. Esses dados foram baseados no estudo de coorte de Booth *et al.*<sup>6</sup> (Figura 1), que incluiu mais de 9 milhões de in-

divíduos residentes em Ontário, Canadá. Desse total, 379 mil tinham diagnóstico confirmado de DM2 e foram acompanhados entre 1994 e 2000 quanto ao surgimento de eventos cardiovasculares. Nota-se que, nos indivíduos com DM, o risco praticamente se sobrepõe ao de indivíduos sem DM em homens com menos de 38 anos e mulheres com menos de 45 anos de idade, desde que não haja doença cardiovascular clínica prévia. A partir desta idade, as curvas começam a se separar, com um aumento mais acelerado nos indivíduos com DM. Quando homens com DM atingem a faixa de 38 a 49 anos, e mulheres com DM atingem 46 e 56 anos o risco se torna intermediário, ou seja, passam a ter uma incidência de eventos cardiovasculares\* entre 1 e 2% ao ano. A condição de risco alto em pacientes com DM surge aos 50 anos nos homens e aos 57 anos nas mulheres. Nesta faixa de idade a taxa de eventos passa a ser de 2 a 3% ao ano. Então, mesmo na ausência de outros fatores de risco, pessoas com diabetes serão consideradas de risco alto quando ultrapassam estas idades.



**Figura 1.** Transição para alto risco baseada na idade em pacientes com diabetes.

IAM: infarto agudo do miocárdio.

Adaptada de Booth *et al.*, 2006.<sup>5</sup>

## Como avaliar o risco cardiovascular no paciente com diabetes

### Categorias de risco

A diretriz conjunta SBD, SBC e SBEM de 2017<sup>5</sup> recomenda que em todos os pacientes adultos com DM2 seja feita uma

estratificação de risco em quatro categorias: risco baixo, risco intermediário, risco alto e risco muito alto (tabela 1), baseada nos fatores de risco tradicionais, na presença de marcadores de aterosclerose subclínica e na história de ocorrência de eventos cardiovasculares.<sup>5</sup>

\*Eventos são: Infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização e morte por todas as causas.



**Tabela 1.** Definição das categorias de risco em pacientes com DM2.

Categorias de risco	Taxa de eventos CV* ao ano	Idade	Condição
Baixo	< 1%	Homens < 38 anos Mulheres < 46 anos	Sem fatores de risco, sem DAC subclínica** ou Eventos cardiovasculares.
Intermediário	1-2%	Homens 38-49 anos Mulheres 46-56 anos	Fatores de risco ou marcadores de DAC subclínica
Alto	2-3%	Qualquer idade	Eventos cardiovasculares ou estenose maior do que 50% (mesmo assintomática) em qualquer território vascular.
Muito alto	> 3%		

\*Eventos cardiovasculares: IAM, AVC, revascularização e morte por todas as causas. \*\* Doença aterosclerótica subclínica detectada por métodos de imagem. \*\*\* Infarto agudo do miocárdio, AVC, morte cardiovascular e revascularização.

### Risco baixo ou intermediário

Pacientes classificados como de risco baixo ou intermediário são aqueles cujo único fator estratificador é a idade. Homens com idade inferior a 38 anos e mulheres com idade inferior a 46 anos serão considerados de risco baixo. O risco será intermediário em homens entre 38 e 49 anos e em mulheres entre 46 e 56 anos. Estima-se que a taxa de eventos cardiovasculares para risco baixo e intermediário seja de, respectivamente, < 1% ao ano e 1 a 2% ao ano.

### Risco alto

O risco alto é definido tanto pela idade, isoladamente (> 49 anos nos homens e > 56 anos nas mulheres), quanto pela presença de fatores de risco (Quadro 1) ou de marcadores

de aterosclerose subclínica (Quadro 2), em qualquer idade. A incidência de eventos cardiovasculares nesta categoria atinge 2 a 3% ao ano.

### Risco muito alto

Independentemente da idade, a presença de doença aterosclerótica clínica (Quadro 3) define o indivíduo como de risco muito alto (risco > 3% ao ano), conforme abordado a seguir.

## Fatores de estratificação

### Fatores de risco tradicionais

Os fatores de risco tradicionais estão descritos no Quadro 1.

**Quadro 1.** Fatores que definem alto risco em indivíduos com DM2.<sup>7-16</sup>

- Idade > 49 anos para homens e > 56 anos para mulheres;
- Diabetes *mellitus* com duração superior a 10 anos\*;
- História familiar prematura de doença cardiovascular\*;
- Presença de síndrome metabólica (critérios da IDF)\*;
- Hipertensão arterial sistêmica tratada ou não tratada;
- Tabagismo atual\*;
- Taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min;
- Albuminúria > 30 mg/g de creatinina;
- Neuropatia autonômica cardiovascular;
- Retinopatia diabética.

<sup>a</sup> Válido para indivíduos com diabetes iniciado após os 18 anos de idade. <sup>b</sup> Presença de doença cardiovascular em familiar de primeiro grau (apenas pai, mãe ou irmãos) antes dos 55 anos (homens) e antes dos 65 anos (mulheres). <sup>c</sup> Critérios da IDF (*International Diabetes Federation*): circunferência da cintura > 94 cm para homens e > 80 cm para mulheres, em associação a pelo menos dois dos seguintes critérios: triglicérides > 150 mg/dL, glicemia de jejum > 100 mg/dL, pressão arterial  $\geq$  130/85 mmHg e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres. <sup>d</sup> Pelo menos 1 ano sem consumo de cigarros ou similares.

### Tempo de diabetes

Embora o tempo de existência do diabetes seja um fator indiscutível para o aumento do risco cardiovascular, não está claro se há um momento exato a partir do qual o risco mudaria de categoria. Essas diferenças dependem da idade do início do diabetes e do tipo de diabetes. Enquanto pacientes com DM2

atingem a condição de alto risco após 10 anos de doença, parece ser necessário mais tempo para que isso ocorra no DM1. Em um estudo prospectivo<sup>7</sup> incluindo 414 homens DM2 com idades entre 60 e 79 anos, as taxas de eventos cardiovasculares maiores e de mortalidade por todas as causas (taxas/1.000 pessoas-ano ajustadas (HR IC 95%) foram, respectivamente: 1,49 (1,03-2,16) e 1,39 (1,07-1,79) quando os pacientes tinham mais de 8 anos de

diabetes comparativamente a pacientes com menos de 1 ano de DM2. A Diretriz Brasileira de 2017 definiu, entretanto, o tempo de duração de diabetes acima de 10 anos como adicional de risco capaz de elevar o risco em pacientes adultos com DM2.

### *História familiar de DAC precoce*

A história de doença coronariana na família aumenta o risco cardiovascular proporcionalmente ao número de parentes envolvidos. No entanto, é a história familiar de doença coronariana precoce, definida como o surgimento do primeiro infarto agudo do miocárdio (IAM) em homens com menos de 55 anos e em mulheres com menos de 65 anos, que estabelece a condição de risco alto em pacientes com DM2. Em uma reanálise do estudo WHI (*Women's Health Initiative Observational Study*)<sup>8</sup>, 2.642 mulheres na pós-menopausa e sem doença arterial coronariana (DAC) na entrada do estudo foram acompanhadas por 7,3 (+/-1,8) anos até o surgimento de eventos coronarianos: infarto não fatal (IAM), revascularização coronariana e morte coronariana (IAM fatal). A incidência de eventos foi significativamente maior nas pacientes com história familiar de DAC precoce, mesmo sendo ajustada para diversas covariáveis. A HR (IC 95%) foi de 1,42 (1,13-1,79) e para indivíduos com história de DAC precoce comparada a pacientes sem DAC precoce.

### *Síndrome metabólica*

O impacto da síndrome metabólica no risco coronariano em pacientes com diabetes foi avaliado no estudo epidemiológico NHANES III, na população americana, onde 3.510 indivíduos adultos com mais de 50 anos foram entrevistados de forma transversal para a presença de síndrome metabólica (SM) (critério NCEP-ATPIII) e doença coronariana (DAC) autorrelatada. A prevalência de pessoas com DM associado à SM foi de 14,8% e de DM sem SM apenas 2,3%. A síndrome metabólica foi responsável por um aumento de 54,7% na prevalência de DAC em pacientes com DM. A Diretriz Brasileira de 2017, no entanto, considera o critério da IDF para definir SM e, mesmo em pacientes mais jovens, a SM é um fator de risco importante capaz de elevar a categoria para alto risco.

### *Hipertensão arterial*

Hipertensão arterial é um fator de risco bem estabelecido, tanto para doença coronariana como para acidente vascular cerebral (AVC). Em uma metanálise<sup>10</sup> incluindo 40 ensaios clínicos com 100.354 adultos com DM2, observou-se que para cada 10 mmHg de redução da pressão arterial sistólica há uma redução significativa para diversos desfechos como: mortalidade (RR: 0,87; IC 95%: 0,78-0,96), eventos cardiovasculares (RR: 0,89; IC 95%: 0,83-0,95), doença coronariana (RR: 0,88; IC 95%: 0,80-0,98) e AVC 0,73; (IC 95%: 0,64-0,83).

### *Tabagismo*

O tabagismo é um dos mais importantes fatores de risco reversíveis para doença arterial coronariana. Uma metanálise de 89 estudos de coorte em pacientes com diabetes avaliou o efeito de

fumar ativamente na mortalidade. O tabagismo ativo aumenta a mortalidade e a incidência de eventos cardiovasculares em 50% em relação a pessoas que nunca fumaram.<sup>11</sup>

### *Doença renal crônica*

A redução da taxa de filtração glomerular (TFG) é um importante fator de risco independente para doença cardiovascular em pacientes com diabetes. Em uma metanálise de estudos de coorte<sup>12</sup>, incluindo 105.872 indivíduos da população geral, a mortalidade por todas as causas foi comparada durante 7,9 anos de seguimento. Neste período, a mortalidade por todas as causas para as respectivas taxas de filtração glomerular (TFG 60, 45 e 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) foi, respectivamente, de HR [95% IC]: 1,18 (1,05-1,32), 1,57 (1,39-1,78) e 3,14 (2,39-4,13).

Microalbuminúria<sup>13</sup> é também um fator independente para mortalidade em pacientes com DM2, embora menos impactante do que a TFG. No braço da coorte do estudo HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), que incluiu 3.498 pacientes com DM2 e, pelo menos, 1 fator de risco cardiovascular, a relação albumina/creatinina foi avaliada no período basal e microalbuminúria foi detectada em 1.140 indivíduos com DM2 (32,6%). A presença de microalbuminúria aumentou o risco relativo ajustado de eventos cardiovasculares maiores (RR:1,83; IC 95%: 1,64-2,05), a mortalidade por todas as causas (RR: 2,09; IC 95%: 1,84-2,38) e a hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (RR: 3,23; IC 95%: 2,54-4,10).

### *Neuropatia autonômica cardiovascular*

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)<sup>14</sup> foi avaliada em um subestudo do estudo ACCORD onde se avaliaram 8.135 pacientes com DM2 e média de idade de 63 anos em relação à presença de NAC e desfechos cardiovasculares em 3,5 anos de seguimento. A presença de NAC foi definida através da variabilidade da frequência cardíaca (FC) e do intervalo QT (medido pelo índice QT) por eletrocardiograma. Pacientes foram agrupados em quintis de acordo com a variabilidade da FC e iQT. Os pacientes que apresentavam a menor variabilidade da FC e o iQT mais longo (os piores com NAC) foram comparados aos que apresentavam a maior variabilidade da FC e o menor iQT (os melhores). Após múltiplos ajustes, a HR (IC 95%) para mortalidade por todas as causas foi 1,55(1,09-2,21) e, para mortalidade cardiovascular, 1,94 (1,20-3,12), indicando uma associação clara entre gravidade de NAC e desfechos cardiovasculares.

### *Retinopatia diabética*

A associação entre retinopatia diabética e doença cardiovascular está relacionada ao grau de severidade da retinopatia. A associação com doença cardiovascular foi estudada em uma reanálise do estudo ACCORD EYE<sup>15</sup> incluindo 3.433 pacientes com média de idade de 61 anos, cujas retinografias eram disponibilizadas no início do estudo. Os pacientes foram analisados durante 4 anos para desfechos cardiovasculares, incluindo: morte cardiovascular, IAM não fatal e AVC (3P MACE). A retinopatia foi classificada em três níveis de acordo com a gravidade. O segui-

mento foi possível em 2.856 pacientes. Comparado a pacientes sem retinopatia no início, houve um aumento de 38% (1,38 (1,10-1,74)) no risco de eventos CV com a progressão de retinopatia de leve para severa. Os HR IC 95% ajustados para o desfecho primário 3P MACE comparados entre indivíduos sem retinopatia e com retinopatia leve e severa foram, respectivamente, 1,49 (1,12-1,97) e 2,35 (1,47-3,76). Devido a potenciais erros de classificação relacionados à severidade da retinopatia, a Diretriz Brasileira de 2017 considerou razoável incluir retinopatia diabética de forma única como um fator de risco para a condição de alto risco.

### Marcadores de doença aterosclerótica subclínica (Quadro 2)

Pacientes com diabetes tipo 2, 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.

#### Quadro 2. Marcadores de aterosclerose subclínica.<sup>17-26</sup>

- Escore de cálcio coronariano > 10 Agatston\*;
- Placa na carótida (espessura íntima-média > 1,5 mm)\*;
- Angiotomografia de coronárias com presença de placa\*;
- Índice tornozelo-branquial < 0,9;
- Presença de aneurisma de aorta abdominal.

<sup>a</sup> Quando disponível, o escore de cálcio coronariano (CAC) deve ser o exame de escolha em pacientes de risco intermediário.

<sup>b</sup> Determinada por eco-Doppler de artérias carótidas.

<sup>c</sup> A angiotomografia de coronárias não deve ser solicitada rotineiramente para pacientes assintomáticos.

### Escore de cálcio coronariano

O escore de cálcio coronariano (CAC) avalia o conteúdo cálcico na topografia das artérias coronárias e se correlaciona fortemente com a aterosclerose. O CAC é obtido através de exame de imagem não invasivo realizado por tomografia computadorizada não contrastada do tórax e mede a extensão da calcificação coronariana. Os indivíduos com DM e CAC menor do que 10Ag têm mortalidade em 5 anos similar à de indivíduos sem DM2. Desta forma são considerados de risco baixo, se o escore for zero, considerando os demais critérios. Os pacientes com DM2 serão considerados indivíduos com aterosclerose subclínica quando o escore CAC for maior do que 10 Agatston. Acima de 10Ag o CAC se associa com aumento de mortalidade.

Uma metanálise de 8 estudos de coorte<sup>16</sup> incluindo 6.521 pacientes com DM2 investigou a associação de CAC com mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares durante um seguimento médio de 5 anos. Neste estudo, foi comparado o número de eventos em pacientes com CAC acima ou abaixo de 10. O CAC abaixo de 10 ocorreu em 28,5% dos pacientes. O risco relativo para mortalidade por todas as causas foi 5,47 (IC 95%: 2,59-11,53)  $p < 0,001$ . O CAC acima de 10 teve uma sensibilidade de 94% (IC 95% 89-96) mas uma especificidade baixa, de apenas 34% (24-44%). Portanto, o valor preditivo negativo do CAC < 10 é que é útil para reclassificar pacientes para uma categoria de risco mais baixa.

Apesar de considerar a presença de aterosclerose subclínica como significativa quando o CAC é maior do que 10, a baixa

especificidade indica que provavelmente os escores mais altos C é que estão associados a uma situação de maior risco.

Em um grande estudo de coorte<sup>17</sup> incluindo 10.377 indivíduos assintomáticos, sendo 903 com DM2, com média de seguimento de 5 anos, o escore CAC foi avaliado em relação à mortalidade por todas as causas. Quando o CAC era zero, a sobrevivência em 5 anos de indivíduos com diabetes era sempre similar à de indivíduos sem diabetes: 98,8% versus 99,4%, mesmo com maior prevalência de hipertensão nos pacientes com DM2. No entanto, na medida em que o CAC aumentava, para um mesmo escore CAC a mortalidade geral foi progressivamente maior nos pacientes com DM2. As diferenças começaram a se acentuar quando o escore CAC foi superior a 10, de forma progressiva, não havendo um valor de corte claro a partir do qual surgisse uma inflexão na curva de sobrevivência. Portanto, não há um valor específico da CAC acima do qual se possa categorizar com clareza uma situação de risco alto (Figura 2). A diretriz brasileira de 2017, entretanto, definiu o valor acima de 10 em pacientes com DM2 como determinante de uma condição de risco alto. Foi considerado que um escore CAC > 10 já implicaria a existência de DAC subclínica, de forma que a sua progressão deva, portanto, ser tratada de forma mais intensiva.

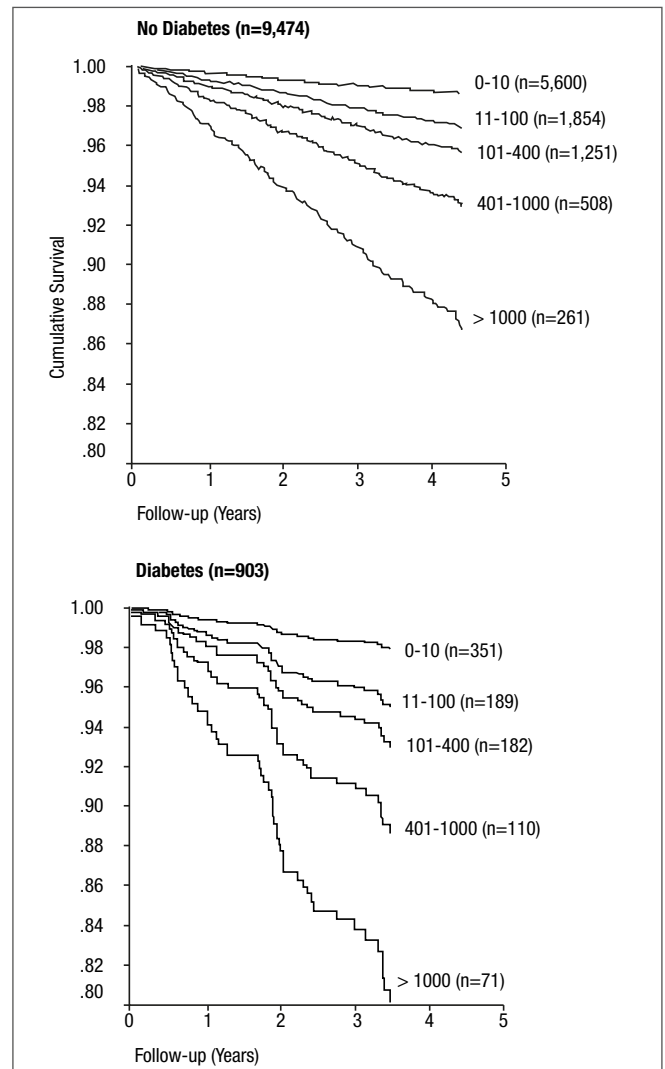


Figura 2. Modelo proporcional de Cox para sobrevivência pelo CAC em indivíduos com e sem diabetes.

O CAC só deverá ser solicitado para pacientes de risco intermediário, pois apenas poderá reclassificar os pacientes para baixo ou alto risco, não sendo possível a reclassificação para a condição de muito alto risco, por falta de evidências. Desta forma, é redundante solicitá-lo para pacientes de alto risco, ou pacientes muito idosos pois não implicará alterações significativas no manejo. Eventualmente poderá ser solicitado para pacientes de risco baixo, os quais, devido à presença de história familiar de DAC, não se encaixaram claramente nos critérios de precocidade (Quadro 1). Nestes casos o indivíduo poderá ser reclassificado para risco alto caso o CAC seja  $>10$ . O CAC, por sua vez, quando  $<10$ , deverá ser repetido a cada 5 anos, pois poderá haver mudanças significativas com o tempo. Um estudo observacional<sup>18</sup> com 15 anos de seguimento mostrou que, mesmo os pacientes com DM2 e CAC inferior a 10 nos primeiros 5 anos, poderão passar a ter maior mortalidade do que indivíduos sem diabetes ao longo de 15 anos.

### Placa na carótida e espessura médio-intimal

A espessura médio-intima da parede da carótida (CMT) é a distância entre a interface lúmen-intima para a interface média-adventícia da parede da artéria determinada por ultrassom da artéria carótida. A placa carotídica é definida quando a espessura médio-intimal é maior do que 1,5 mm. A determinação da área total da placa é um método simples e altamente reprodutível para quantificar aterosclerose. Em pacientes com DM2 assintomáticos da população japonesa, a soma das espessuras máximas das placas acima de 1,1 mm nos dois lados das artérias carótidas aumentou o valor preditivo para detectar estenoses graves e obstrutivas ( $> 50\%$ ) de artérias coronárias<sup>19</sup>, de forma independente da idade, hipertensão arterial, dislipidemia ou nível de HbA1c. De forma mais simplificada, a Diretriz Brasileira de 2017 recomenda considerar de risco alto indivíduos com DM2 com placas carotídicas maiores do que 1,5 mm.

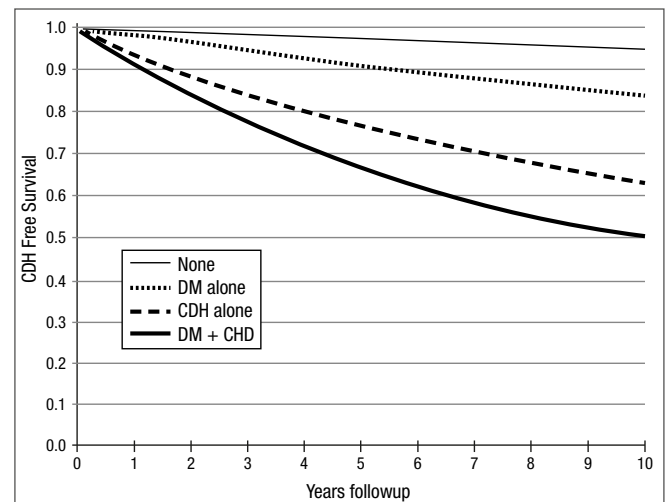
### Doença aterosclerótica clínica (Quadro 3)

Pacientes com história de eventos vasculares, incluindo os submetidos à revascularização ou amputação ou que tenham evidência de estenose arterial severa ( $> 50\%$ ) em qualquer território vascular, são considerados de risco muito alto. Estes pacientes têm uma taxa de eventos coronarianos superior a 3% ao ano.

#### Quadro 3. Doença aterosclerótica clínica.

- Síndrome coronariana aguda;
- 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.

Pacientes com DM2 que já tiveram infarto prévio são os que apresentam pior prognóstico a longo prazo. Em um grande estudo populacional de coorte prospectivo, extraído dos registros do *Kaiser Permanente Northern California*, um grande banco de dados de seguridade social dos EUA, incluindo 1.586.061 adultos entre 30 e 90 anos, no período de 2002 a 2011<sup>20</sup>, foi estudada a sobrevida de indivíduos com ou sem diabetes na presença ou ausência de doença coronariana prévia, tendo sido registrados 80.012 eventos coronarianos (Figura 3). Após um ajuste multivariado a HR para novos eventos em pacientes com DM2 que já haviam tido o primeiro IAM foi de 3,9 (IC 95%: 3,8-4,0). Em 19.555 pacientes com DM2 e história prévia de IAM acompanhados por 4,8 anos, a taxa de eventos coronários foi de 37,3/1.000 pessoas ano, ou 7,7% ao ano. A sobrevida livre de doença coronariana para estes pacientes foi de aproximadamente 50% em 10 anos. Desta forma a Diretriz Brasileira considera que pacientes com DM2 e eventos prévios devam ser considerados de risco muito alto e tratados de forma intensiva.



**Figura 3.** Estimativas Kaplan-Meier de doença arterial coronariana (DAC) definida pela história de diabetes e doença coronariana em 4 coortes. As 4 coortes são definidas como: sem diabetes e sem DAC (*None*); DAC prévia sem diabetes (*CHD alone*); diabetes DM sem DAC (*DM alone*) e diabetes com DAC (*CHD*). Dados de 2002 a 2011.

## 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, Ronnema T, Pyorala 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.
- Bertolucci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:25.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003 May;52(5):1210-4.
10. 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.
11. 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 Nov 10;132(19):1795-804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926. Epub 2015 Aug 26.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
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 May 5;43(9):1663-9.
18. Valenti V, Hartaigh BO, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, Heo R et al. Circ Cardiovasc Imaging. Absence of Coronary Artery Calcium Identifies Asymptomatic Diabetic Individuals at Low Near-Term But Not Long-Term Risk of Mortality: A 15-Year Follow-Up Study of 9715 Patients. 2016 Feb; 9(2):e003528.
19. 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.
20. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *J Gen Intern Med*. 2016 Apr;31(4):387-93.



# Diagnóstico de doença coronariana silenciosa no paciente com diabetes *mellitus*

## Introdução

Pacientes com diabetes *mellitus* podem ter doença arterial coronariana (DAC) e não apresentar sintomas. Cerca de um em cada cinco apresenta isquemia silenciosa, já um em cada 15 apresenta 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.<sup>1,2</sup>

Existe ampla evidência de que o paciente com diabetes e isquemia miocárdica silenciosa ou doença coronariana 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. Entretanto, cabe a discussão se o uso dessas metodologias irá alterar tratamento e prognósticos dos pacientes com diabetes assintomáticos. A seguir, apresentam-se algumas dessas técnicas.

## Eletrocardiograma de repouso

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.<sup>3</sup> 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. Não existe estudo clínico randomizado para avaliar o papel do ECG de repouso em redução de desfecho cardiovascular em pacientes com diabetes.

Uma revisão da *US Preventive Services Task Force* sobre ECG de repouso no rastreio de doença cardiovascular, a qual não incluiu exclusivamente pacientes com diabetes, mostrou pequena melhora na discriminação de risco (aumento absoluto na área sob a curva ROC de 0,001-0,05), e a melhora líquida na reclassificação de risco total variou de 3,6 a 30%, utilizando escore de Framingham ou equação de risco da AHA/ACC.<sup>4</sup> Entretanto, é importante frisar que a evidência dessa revisão é limitada por imprecisão e heterogeneidade dos estudos.

Porém, pelo seu baixo custo e risco, recomenda-se realizar ECG de repouso anualmente em todos os pacientes com diabetes, mesmo assintomáticos.<sup>5</sup>

## Teste ergométrico

O paciente com diabetes que apresenta teste ergométrico alterado tem maior risco de mortalidade coronariana e total.<sup>6</sup> 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)*.<sup>7</sup> 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,<sup>8</sup> 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 coronariana 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  $\geq 1$  mm, aferido no ponto J; 2) infradesnivelamento com morfologia ascendente  $\geq 1,5$  mm, em indivíduos com risco moderado ou alto de doença coronariana; 3) infradesnivelamento  $> 2$  mm, aferido no ponto Y, ou seja, a 80 ms do ponto J, em indivíduos com baixo risco de doença coronária.<sup>9</sup> Também se considera teste positivo a presença de angina típica ou supradesnivelamento do segmento ST.

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.

## Cintilografia de perfusão miocárdica com estresse

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.<sup>10</sup> 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 com diabetes assintomáticos, os quais repetiram o exame após 2 anos.<sup>11</sup> 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. 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%;  $p < 0,001$ ).

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 contra-indicações 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.

## Ecodopplercardiograma com estresse farmacológico

O ecodopplercardiograma com estresse farmacológico positivo identifica pacientes com diabetes que apresentem

elevado risco para eventos, sendo o risco de morte correlacionado 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.<sup>12</sup>

Porém não existe recomendação da realização de ecodopplercardiograma com estresse naqueles com diabetes assintomáticos. 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.

## Tomografia computadorizada com escore de cálcio da artéria coronária (CAC)

Essa metodologia 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 ( $n = 510$ ).<sup>13</sup> 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.<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup> 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 coronarianos e que seu emprego auxilia na estratificação de risco cardiovascular de pacientes em prevenção primária, agregando valor ao escore clínico.<sup>16,17</sup>

Mesmo a médio prazo de seguimento, o CAC aparenta poder na avaliação de risco cardiovascular. O seguimento de 10 anos do estudo MESA demonstrou que CAC estava associado com doença coronária na análise multivariada (HR: 1,30; IC 95%: 1,19-1,43), com melhora da reclassificação com NRI de 0,23 (IC 95%: 0,10-0,37).<sup>18</sup>

### 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.<sup>19</sup>

O *Diabetes Heart Study*, de Agarwal *et al.*, mostrou relação entre CAC e mortalidade.<sup>20</sup> 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  $\geq$  1.000: 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 mortali-

dade cardiovascular.<sup>21</sup> 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 com diabetes tipo 2 e 802 eventos cardiovasculares.<sup>22</sup> O RR de mortalidade total e de eventos cardiovasculares, comparando-se CAC  $\geq$  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 com diabetes e escore de cálcio baixo (< 10) apresentam menor risco de eventos cardiovasculares.

Dessa forma, verificamos que o escore de cálcio auxilia na estratificação de risco de pacientes com diabetes. Essa ferramenta pode ser considerada naqueles de risco intermediário ou que exista dúvida a respeito do uso de estatina (exemplo: paciente relutante em início de estatina e que deseja maior evidência de seu risco), para melhor avaliação do risco cardiovascular.

### Angiotomografia de artérias coronárias

A angiotomografia de artérias coronárias, em pacientes com diabetes, pode ser realizada na presença de sintomas atípicos. Porém, não deve ser feita rotineiramente em indivíduos assintomáticos, já que não mostrou reduzir eventos cardiovasculares quando utilizada nesse 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.<sup>23</sup> 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.<sup>24</sup> Nesse estudo, 400 pacientes com diabetes assintomáticos e sem doença coronariana conhecida, submetidos a uma angiotomografia de artérias coronarianas, com idade entre 60,4  $\pm$  9,9 anos, sendo 65% homens, foram seguidos por 2,4  $\pm$  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;  $p = 0,06$ ).<sup>22</sup>

Uma metanálise de 10 estudos ( $n = 5012$  indivíduos) com pacientes com diabetes demonstrou que a presença de doença coronariana obstrutiva comparada à ausência de obstrução estava associada a risco quatro vezes maior de evento coronariano maior (HR: 4,07; IC 95%: 2,30-7,21).<sup>25</sup>

### Estudo clínico randomizado

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.<sup>26</sup> 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 angiotomografia com artérias coronárias normais eram mantidos no tratamento-padrão. Aqueles que apresentavam doença coronariana 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 coronariana 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%).<sup>27</sup> Também há evidência de que o exame tenha utilidade de prognóstico em pacientes com diabetes e com suspeita de isquemia miocárdica.<sup>28</sup> 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 paciente com diabetes assintomático.

De forma conclusiva, uma metanálise com cinco estudos randomizados ( $n = 3.314$ ) avaliando papel do rastreio de doença coronariana em pacientes com diabetes assintomáticos com diversas metodologias diagnósticas reforça o achado de ausência de benefício em desfechos clínicos com uso desses métodos diagnósticos.<sup>29</sup>

**Tabela 1.** Resumo das recomendações dos métodos de imagem para rastreio de doença coronariana silenciosa em pacientes com diabetes.

Método diagnóstico	Recomendações	Grau de recomendação
Eletrocardiograma de repouso	Indicado anualmente	B (2C)
Teste ergométrico	Não existe recomendação sobre a realização de teste ergométrico rotineiramente em qualquer paciente assintomático. Porém, pode ser realizado 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.	B (2C)
Cintilografia de perfusão miocárdica com estresse	Não recomendada sua realização em assintomáticos. Porém, pode ser considerado em alterações não interpretáveis no ECG de repouso (bloqueio de ramo esquerdo), incapacidade física ou contra-indicações para realizar o teste ergométrico.	A (1B)



Método diagnóstico	Recomendações	Grau de recomendação
Ecodopplercardiograma com estresse farmacológico	Não recomendada sua realização em assintomáticos. Porém, pode ser considerado em alterações não interpretáveis no ECG de repouso (bloqueio de ramo esquerdo), incapacidade física ou contraindicações para realizar o teste ergométrico.	B (2C)
Escore de cálcio	Pessoas com diabetes de risco intermediário ou com dúvida a respeito do uso de estatina (exemplo: paciente relutante em início de estatina e que deseja maior evidência de seu risco), podem se beneficiar do escore de cálcio para melhor avaliação do risco cardiovascular.	B (2A)
Angiotomografia de coronárias	Não recomendada para assintomáticos.	A (1B)
Ressonância nuclear magnética com estresse	Não recomendada para assintomáticos.	D

## 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.
- Jonas DE, Reddy S, Middleton JC, Barclay C, Green J, Baker C, et al. Screening for Cardiovascular Disease Risk With Resting or Exercise Electrocardiography: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2018;319(22):2315-28.
- 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). *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. *European Journal of Internal Medicine*. 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 Cardiovascular 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. *American Heart Journal*. 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. *European Heart Journal*. 2006;27(6):713-21.
- 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.
- 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. *European Heart Journal*. 2008;29(18):2244-51.
- 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(17):1397-406.
- 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). *Archives of internal medicine*. 2008;168(12):1333-9.

18. Malik S, Zhao Y, Budoff M, Nasir K, Blumenthal RS, Bertoni AG, et al. Coronary Artery Calcium Score for Long-term Risk Classification in Individuals With Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA cardiology*. 2017;2(12):1332-40.
19. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subj

# Avaliação e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com diabetes *mellitus*

## Introdução

A associação de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus* (DM) é bastante comum, tendo sido demonstrado um risco 2,5 vezes maior de DM em pacientes hipertensos e que a HAS afeta mais de 60% dos pacientes com DM tipo 2.<sup>1</sup> Essa associação aumenta o risco de morte em cerca de sete vezes, principalmente por causas cardiovasculares.<sup>2</sup> No DM tipo 1, o início da HAS se associa à presença de doença renal do diabetes (DRD); assim, a prevalência de HAS está relacionada ao tempo de DM e gravidade da doença renal, sendo quatro vezes maior nos pacientes com doença renal avançada em relação aos normoalbuminúricos, chegando a 85%.<sup>3</sup>

## Impacto do tratamento da hipertensão arterial sistêmica no diabetes *mellitus*

Diversos estudos já demonstraram os benefícios do tratamento da HAS em pacientes com diabetes, com diminuição de desfechos tanto micro como macrovasculares. No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), o controle intensivo da pressão arterial (PA), considerado como níveis < 150x85 mmHg, diminuiu em 32% o risco de morte relacionada ao DM, em 44% o de acidente vascular cerebral (AVC) e em 37% o de complicações microvasculares, em especial retinopatia diabética.<sup>4</sup> Análises *post hoc* de grandes estudos de tratamento da HAS comprovam os benefícios da redução da PA para níveis abaixo de 140x90 mmHg na redução do risco de morte, infarto agudo do miocárdio (IAM) e AVC em pacientes com DM.<sup>5-7</sup>

## Avaliação do paciente

A avaliação da repercussão sobre órgãos-alvo e da presença de causas secundárias de HAS deve ser a mesma para pacientes com ou sem DM. Na avaliação inicial, devem ser solicitados dosagem de eletrólitos (incluindo potássio, bicarbonato e cálcio), perfil lipídico e creatinina para estimar a taxa de filtração glomerular (TFGe) com calculadoras *online*, EQU para avaliar sedimento, eletrocardiograma (ECG) de repouso e fundo de olho. A avaliação do fundo de olho, do ECG e da função renal pode ajudar a estabelecer o tempo de evolução da HAS e sua gravidade. Os Quadros 1 e 2 resumem as situações sugestivas de HAS secundária, suas principais causas e rastreamento.

**Quadro 1.** Quando suspeitar de hipertensão secundária.

- HAS de difícil controle;
- Piora rápida do controle pressórico em pacientes com HAS estável anteriormente;
- Piora da função renal após o início de inibidores da enzima conversora de angiotensina;
- Início antes dos 30 anos de idade em pacientes de baixo risco;
- Início antes da puberdade;
- HAS maligna ou acelerada;
- HAS associada a hipocalcemia ou alcalose metabólica.

**Quadro 2.** Causas mais comuns de hipertensão arterial sistêmica secundária e seu rastreamento.

Causa	Rastreamento
Hipertensão renovascular	Ecodoppler/angiorressonância de artérias renais
Feocromocitoma	Metanefrinas fracionadas urinárias
Síndrome de Cushing	Cortisolúria, cortisol salivar à meia-noite ou teste de supressão com 1 mg de dexametasona
Hiperaldosteronismo primário	Relação aldosterona/renina plasmática
Doença renal crônica	Creatinina sérica e EQU

## Alvo da pressão arterial

Poucos estudos avaliam o alvo ideal de controle da HAS em pacientes com DM. O único estudo randomizado comparando diferentes níveis de pressão arterial sistólica (PAS) em pacientes com DM foi o *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD). Nesse estudo, quando comparado com o controle convencional da PA (alvo abaixo de 140/90 mmHg), o controle intensivo da PA (alvo abaixo de 120/80 mmHg) reduziu apenas o risco de AVC, não tendo mostrado benefício em relação ao desfecho primário (eventos cardiovasculares maiores) nem IAM ou morte. O grupo de controle intensivo de PA apresentou aumento de eventos adversos como hipotensão, perda de função renal e hipocalcemia.<sup>8</sup> Análises posteriores dos resultados do ACCORD sugerem que os pacientes randomizados para controle intensivo da PA e controle usual da glicemia tiveram benefício na redução do risco de desfechos cardiovasculares;<sup>9</sup> todavia, análises *post hoc* de diversos estudos e metanálises analisando o

risco de desfechos conforme a PA atingida pelos pacientes não demonstram benefício adicional da redução da PAS para níveis abaixo de 130 mmHg em relação a PAS entre 130 e 140 mmHg, e alguns inclusive sugerem aumento de risco de perda de função renal, IAM e até morte com redução da PAS abaixo de 120 mmHg, em especial abaixo de 110 mmHg.<sup>5-7,10,11</sup>

Quanto à pressão arterial diastólica (PAD), o *Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial* randomizou 18 mil pacientes, incluindo 1.500 com DM, para um alvo de PAD abaixo de 80, 85 ou 90 mmHg. O alvo de PAD abaixo de 80 mmHg reduziu o risco de morte cardiovascular e eventos cardiovasculares maiores combinados (IAM) fatal e não fatal, AVC fatal e não fatal e morte cardiovascular nos pacientes com DM.<sup>12</sup> Resultados similares foram encontrados no estudo ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*), que randomizou 470 pacientes com HAS e

DM para um alvo de PAD de 75 mmHg (intensivo) ou 80 a 89 mmHg. A média de PA obtida com o tratamento intensivo foi de 132x78 mmHg, com diminuição de mortalidade (RR 0,51; IC 0,27-0,97) nesse grupo, sem diferença no risco de progressão de nefropatia ou neuropatia diabética, IAM, insuficiência cardíaca congestiva ou AVC.<sup>13</sup> Esses mesmos autores avaliaram os efeitos da redução da PAD em pacientes sem HAS (PA < 140x90 mmHg) com PAD entre 80 e 89 mmHg. Os pacientes foram randomizados para redução de 10 mmHg na PAD ou manutenção da PAD basal, e foi demonstrada redução significativa na incidência de AVC, na progressão de albuminúria e de retinopatia com a redução da PAD. Não houve, entretanto, redução de outros eventos cardiovasculares ou de perda de função renal.<sup>14</sup>

O Quadro 3 resume as indicações de alvo de PA de diferentes sociedades médicas internacionais.

**Quadro 3.** Alvo de pressão arterial a ser atingido em pacientes com diabetes *mellitus* e hipertensão arterial sistêmica.

	Alvo	Ano
American Diabetes Association (ADA)	< 140x90 mmHg (< 130x80 se alto risco)	2019
American Heart Association (AHA)	< 130x80 mmHg	2017
Hypertension Canada Guidelines	< 130x80 mmHg	2018
European Society of Hypertension (ESH)	< 130x80 mmHg (< 140x80 em idosos)	2018
National Heart Foundation of Australia	< 140x90 mmHg	2016

Considerando-se as evidências atuais, a recomendação é objetivar um alvo de PA nos pacientes com DM em geral abaixo de 140x80 mmHg. Apesar de haver dúvidas em relação ao benefício de um alvo mais baixo (abaixo de 130x80 mmHg), há pouca evidência de que a redução da PA a esses valores tenha efeito deletério. Dessa maneira, PA abaixo de 130x80 mmHg pode ser o objetivo do tratamento, desde que esse alvo seja atingido com segurança.

Algumas situações especiais exigem individualização do alvo de tratamento da HAS.

Na presença de DRD, o estudo RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*), envolvendo pacientes com DM tipo 2 e DRD, demonstrou que a obtenção de pressão sistólica < 130 mmHg foi capaz de desacelerar a progressão da doença renal e adiar a necessidade de diálise.<sup>15</sup> Já quanto ao limite inferior a ser atingido de PA na presença de DRD, alguns estudos, incluindo o *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT), evidenciam que valores de pressão  $\leq$  120x80 mmHg estão associados a aumento de eventos cardiovasculares.<sup>16</sup> Dessa forma, para pacientes com DRD, os alvos sugeridos de pressão são de cerca de 130x80 mmHg, reforçado pela maioria das diretrizes.<sup>17</sup>

## Tratamento medicamentoso

Alguns estudos sugerem que os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (b-SRAA), tanto inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) como bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), possam ter efeito protetor para eventos cardiovasculares e renais em pacientes com DM, independentemente do efeito na pressão,<sup>18</sup> embora alguns estudos apresentem resultados divergentes. Quanto a

diuréticos, o uso de tiazídicos no estudo *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) esteve associado a redução de risco de insuficiência cardíaca nos pacientes com DM2.<sup>19</sup> Alguns estudos sugerem que a combinação de bloqueadores dos canais de cálcio com IECA tenha efeito benéfico adicional de proteção renal em comparação com o uso isolado de IECA.<sup>20-23</sup>

Uma metanálise em *network* não demonstrou superioridade de nenhuma classe de anti-hipertensivo em comparação com outras na redução de morte total ou cardiovascular. Nesse mesmo estudo, a única estratégia de tratamento associada à redução de desfechos foi a combinação de bloqueador do canal de cálcio com IECA, porém esse tratamento também estava associado a um nível final de PA mais baixo, podendo essa ser a explicação para a redução de desfechos.<sup>24</sup>

Considerando que a maioria dos pacientes com DM2 e HAS necessitará da associação de mais de uma medicação para atingir um controle adequado da HAS, o objetivo principal deve ser o controle propriamente dito da PA, mais do que a escolha inicial entre uma e outra classe de medicação. Em pacientes com DRD, em geral mais de três medicamentos são necessários para o controle da PA, sendo útil o emprego de um diurético em função da retenção de fluidos decorrente da perda de função renal. Estudos em curso como o FIDELIO-DKD e o FIGARO-DKD estão investigando o benefício do uso de antagonistas dos receptores mineralocorticoides como a finerenona, especificamente em pacientes com DRD. O uso de espironolactona tem mostrado redução da albuminúria, e as novas medicações poderão acrescentar benefício com menos efeitos colaterais.<sup>25</sup>

A Figura 1 resume o manejo farmacológico da HAS em pacientes com DM, porém se devem sempre levar em conside-

ração as comorbidades apresentadas pelos pacientes, podendo haver indicação de uso de classes específicas de medicação:

- Pacientes com albuminúria e/ou proteinúria: indicado o uso de b-SRAA;
- Pacientes com cardiopatia isquêmica: indicado o uso de betabloqueadores;
- Pacientes com TFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: indicado o uso de diuréticos de alça.

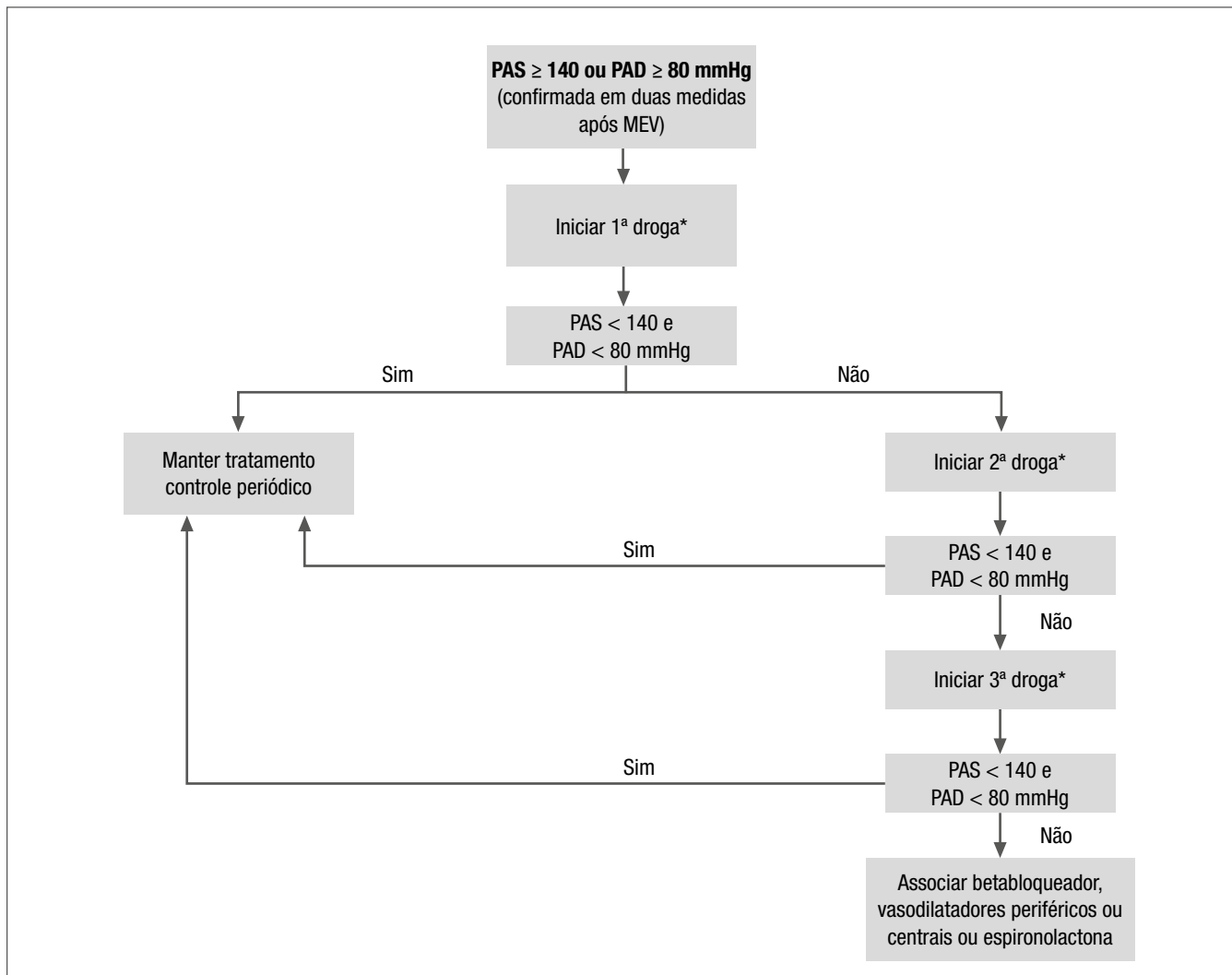


Figura 1. Manejo farmacológico da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com diabetes mellitus.

\* b-SRAA ou diurético ou bloqueador do canal de Ca<sup>++</sup>.

## Uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) está indicada para a confirmação de HAS resistente ao tratamento, na suspeita de HAS do avental branco ou de episódios de hipotensão.<sup>26</sup> Os valores de PA na MAPA se correlacionam melhor com o desenvolvimento de complicações crônicas em pacientes com DM. Um estudo encontrou prevalências de HAS controlada, efeito do avental branco, hipertensão mascarada e HAS sustentada de, respectivamente, 27,3%, 17,1%, 18,8% e 36,8% em pacientes com DM.<sup>27</sup> Uma sugestão para a utilização racional da MAPA em pacientes com DM é o seu uso para pacientes com PA no consultório em uma faixa de valores nos quais a PA ambulatorial adiciona informação à

medida da PA no consultório: > 120x70 e < 140x90 mmHg. Valores de PA no consultório mais baixos estão associados a PA normal na MAPA, enquanto valores mais elevados confirmam PA elevada na MAPA.<sup>28</sup>

## Referências bibliográficas

1. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med.* 2003;138(7):593-602.
2. Bakris GL, Sowers JR. ASH Position Paper: Treatment of hypertension in patients with diabetes — an update. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(9):707-13; discussion 714-5.

3. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62.
4. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
5. Weber MA, Bloch M, Bakris GL, Weir MR, Zappe DH, Dahlof B, et al. Cardiovascular Outcomes According to Systolic Blood Pressure in Patients With and Without Diabetes: An ACCOMPLISH Substudy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(4):299-307.
6. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304(1):61-8.
7. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):74-83.
8. 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;362(17):1575-85.
9. Tsujimoto T, Kajio H. Benefits of Intensive Blood Pressure Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Standard but Not Intensive Glycemic Control. *Hypertension*. 2018;72(2):323-330.
10. 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.
11. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
12. 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. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
13. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 2:B54-64.
14. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61(3):1086-97.
15. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1555-65.
16. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2170-9.
17. Stanton RC. Diabetic Kidney Disease and Hypertension. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(2):93-8.
18. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
19. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-Risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97.
20. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension*. 1997;29(3):744-50.
21. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
22. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1998;54(4):1283-9.
23. Rubio-Guerra AF, Arceo-Navarro A, Vargas-Ayala G, Rodriguez-Lopez L, Lozano-Nuevo JJ, Gomez-Harper CT. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1688-91.
24. Remonti LR, Dias S, Leitao CB, Kramer CK, Klassman LP, Welton NJ, et al. Classes of antihypertensive agents and mortality in hypertensive patients with type 2 diabetes-Network meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1192-200.
25. Lytvyn Y, Godoy LC, Scholtes RA, van Raalte DH, Cherney DZ. Mineralocorticoid Antagonism and Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep*. 2019;19(1):4.
26. Leitão CB, Canani LH, Silveiro SP, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(5):315-21, 347-54.
27. Leiria LF, Severo MD, Ledur PS, Becker AD, Aguiar FM, Masiere D, et al. White coat effect and masked uncontrolled hypertension in treated hypertensive diabetic patients: Prevalence and target organ damage. *J Diabetes*. 2015;7(5):699-707.
28. Leitão CB, Rodrigues TC, Kramer CK, Schreiner LR, Pinto LC, Ricardo ED, et al. Which patients with diabetes should undergo ambulatory blood pressure monitoring? *J Hypertens*. 2011;29(2):236-41.



# Uso de antiagregantes plaquetários em diabetes *mellitus*

## Prevenção de eventos cardiovasculares e outras complicações

O 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 com diabetes é motivo de questionamento frequente, pela preocupação quanto à prevenção da ocorrência desses eventos, devido à atividade plaquetária alterada. As plaquetas de indivíduos com diabetes, comparados com os controles saudáveis, apresentam desregulação nos níveis de transdução do sinal intracelular e do receptor, levando à adesão, ativação, desgranulação e agregação hiper-reativas. A redução da sensibilidade à insulina causa aumento da sinalização do purinoceptor P2Y (receptor P2Y<sub>12</sub>), o principal receptor de plaquetas para o ADP6. A hiperglicemia e as condições associadas, como obesidade, dislipidemia e inflamação, modulam esse fenótipo; por outro lado, não é infrequente a ocorrência de eventos hemorrágicos em pacientes que utilizam o AAS, daí o motivo de a avaliação individualizada ser realizada.

## Prevenção primária

A utilização da aspirina no contexto da prevenção primária tem sido tema de diversos estudos recentes. Em uma metanálise de estudos clínicos randomizados publicada em 2014,<sup>1</sup> que incluiu 14 ensaios clínicos (107.686 participantes), o AAS esteve associado a reduções dos principais eventos cardiovasculares (*hazard ratio* [HR]: 0,90; IC 95%: 0,85 a 0,95), de infarto do miocárdio (HR: 0,86; IC 95%: 0,75 a 0,93), de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico (HR: 0,86; IC 95%: 0,75 a 0,98) e de mortalidade por todas as causas (HR: 0,94; IC 95%: 0,89 a 0,99). No entanto, houve aumento de AVC hemorrágico (HR: 1,34; IC 95%: 1,01 a 1,79) e sangramento maior (HR: 1,55; IC 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, enquanto 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 esteja associada a diminuição do AVC entre mulheres com diabetes e diminuição do infarto agudo do miocárdio (IAM) entre homens com diabetes, indicando, ain-

da, que as reduções de risco obtidas com baixas doses (75 mg/dia) foram tão significativas quanto as obtidas com doses mais elevadas (650 mg/dia). Assim, um 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.

Partindo dessa premissa, em outubro de 2018 foi publicado no *New England Journal of Medicine* o estudo ASCEND,<sup>2</sup> um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado, que incluiu 15.480 pacientes com diabetes *mellitus* e sem história prévia de doença vascular oclusiva prévia e que foram randomizados entre 100 mg de aspirina uma vez ao dia e placebo. O desfecho primário foi definido como o composto de infarto do miocárdio não fatal, AVC não hemorrágico não fatal, ataque isquêmico transitório (AIT) e morte vascular excluindo hemorragia intracraniana confirmada. A idade média foi de 63 anos, e 63% eram do sexo masculino, com índice de massa corporal médio superior a 30 kg/m<sup>2</sup> e duração mediana do diabetes de 7 anos. Após 7,4 anos de seguimento médio, 658 (8,5%) dos alocados aspirina *versus* 743 (9,6%) daqueles alocados com placebo tiveram pelo menos um evento vascular grave, produzindo uma razão de taxa de 0,88 (IC 95%: 0,77-0,97). O efeito no sangramento maior (um composto de sangramento intracraniano, hemorragia ocular com risco de visão, sangramento gastrointestinal grave e outros sangramentos que requerem hospitalização) foi o oposto: 313 (4,1%) *versus* 245 (3,2%); razão de taxa de 1,29 (IC 95%: 1,09-1,52). Assim, tanto os efeitos proporcionais (para os resultados vasculares e hemorrágicos) quanto os absolutos (redução de 1,1% em eventos vasculares graves compensada por um aumento de 0,9% no sangramento maior) foram semelhantes.

Outro grande ensaio também publicado em 2018, o ASPREE<sup>3</sup> (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*), avaliou 2.057 pacientes com diabetes com 100 mg de aspirina uma vez ao dia e placebo, com mediana de seguimento de 4,7 anos. Houve redução não significativa de 10% no risco de MACE e associada a um aumento não significativo de 30% no sangramento de risco. Seguindo a mesma linha, o JPAD2<sup>4</sup> (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes*) incluiu 2.160 participantes com diabetes com 81 ou 100 mg por dia e placebo (mediana de acompanhamento de 10,3 anos) e não mostrou benefício estatisticamente significativo em eventos cardiovasculares.

O assunto ainda é controverso, mesmo entre as principais diretrizes clínicas. As diretrizes europeias<sup>5</sup> não recomendam a aspirina para prevenção primária devido ao risco de sangramento,

enquanto a *American Diabetes Association*<sup>6</sup> sugere considerar o uso dela para pacientes com diabetes com 50 anos ou mais, com pelo menos um fator de risco cardiovascular importante.

O fato é que cada vez mais as evidências apontam contra o uso rotineiro de aspirina na prevenção primária em pacientes com diabetes, o qual deve ser criteriosamente avaliado nos pacientes de alto risco cardiovascular e baixo risco de sangramento.

## Indivíduos alérgicos ao AAS

Nos pacientes que apresentam alergia ao AAS ou intolerância gástrica, o clopidogrel pode ser considerado alternativa. O estudo *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events* (CAPRIE),<sup>7</sup> 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. O 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).

## Prevenção secundária

Quanto à indicação da terapia antiplaquetária nos pacientes de muito alto risco, incluindo aqueles com doença aterosclerótica clínica 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).<sup>8</sup>

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 coronariana 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 coronariana (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 mortali-

dade 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).<sup>9</sup>

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 o 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 coronariana 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 95%: 1,03 a 1,68;  $p = 0,03$ ).<sup>10</sup>

O terceiro inibidor de ADP plaquetário é o ticagrelor. O estudo multicêntrico *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO)<sup>11</sup> 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.

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 a receber 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 mortalidade por todas as causas em comparação com a terapia de 12 meses.<sup>12</sup> Assim, pode ser considerada em pacientes que não apresentam risco elevado de sangramento.

## Considerações finais

A hiperatividade plaquetária característica dos indivíduos com diabetes 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 que apresentam maior benefício.

**Quadro 1.** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Pacientes com diabetes 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 coronariana 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

- 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.
- Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529-39.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-1518.
- Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017;135(7):659-70.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
- Chamberlain JJ, Johnson EL, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Peterson L. Cardiovascular Disease and Risk Management: Review of the American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Ann Intern Med*. 2018;168(9):640-650.
- 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.
- 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.
- 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.
- Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesenmeyer J, Weerakkody G, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J*. 2006;152(4):627-35.
- 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.
- 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),<sup>1</sup> pois a relação desses dois parâmetros com desfechos 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, 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.<sup>2</sup> Em aproximadamente 1/5 dos casos, observa-se redução isolada da TFG.<sup>3,4</sup> 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.<sup>5,6</sup>

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.<sup>7</sup> Por esse motivo, a DRD permanece sendo a principal causa de DRC em pacientes que ingressam em programas de diálise,<sup>8</sup> inclusive no Brasil.<sup>9,10</sup>

A DRD está associada a aumento da mortalidade,<sup>11-15</sup> principalmente por doença cardiovascular.<sup>11,14</sup> O aumento da EUA é importante fator de risco para eventos coronarianos<sup>16,17</sup> e para desenvolvimento e progressão da DRD.<sup>14,15</sup> Esse risco foi originalmente demonstrado na década de 1980.<sup>18-20</sup>

Com base nos valores crescentes de EUA, a DRD tem sido historicamente classificada em três fases: normoalbuminúria (ou fase A1), microalbuminúria (fase A2) e macroalbuminúria (fase A3).<sup>21</sup> A progressão desses estágios, entretanto, não é inexorável, podendo ocorrer regressão da microalbuminúria em cerca de 30% dos pacientes,<sup>14</sup> em geral associada a intervenções terapêuticas.<sup>22</sup> Os pontos de corte para classificação dos valores de EUA (A2 e A3) são relativamente arbitrários, já que foram originalmente determinados a partir de coortes com número limitado de pacientes com DM1.<sup>18-20</sup> É mais provável que exista um contínuo risco 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.<sup>23</sup> Na

DRD, além da possibilidade de TFG reduzida com EUA normal,<sup>4,24-26</sup> 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.<sup>27</sup>

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.<sup>28</sup> 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.<sup>29,30</sup>

A Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA) recomenda, para avaliação da DRD, a estimativa da TFG e a medida da EUA.<sup>12</sup> Recentemente, a albuminúria passou a ser classificada apenas como EUA normal ou EUA aumentada, esta última em substituição aos termos “microalbuminúria” e “macroalbuminúria”. No entanto, esses termos ainda são amplamente utilizados. A *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) confirma a modificação da nomenclatura, mas divide a EUA em três 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.<sup>12</sup>

O rastreamento deve ser iniciado, preferencialmente, pela medida de albumina em amostra isolada de urina (primeira da manhã ou casual)<sup>12,21,31</sup> devido à acurácia diagnóstica e à facilidade desse tipo de coleta.<sup>12,31-35</sup> Pode-se medir o índice albumina-creatinina ou apenas a concentração de albumina.<sup>12,15,31,33,34</sup> A vantagem da concentração de albumina é o menor custo, sem perda de acurácia diagnóstica quando comparada com o índice.<sup>33</sup> 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.<sup>15</sup> 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.<sup>36</sup> Apenas em pacientes com EUA marcadamente elevada (macroalbuminúria; EUA > 300 mg/g) e diminuição da TFG, o índice albumina-creatinina parece ser mais acurado que a medida isolada de concentração urinária de albumina.<sup>37</sup>

Todo teste de albuminúria anormal deve ser confirmado em duas de três amostras coletadas em um intervalo de 3 a 6 meses, devido à variabilidade diária da EUA.<sup>12,31,35</sup> Fatores como exercício durante o período de coleta de urina, febre, insuficiência cardíaca, hiperglicemia grave e hipertensão arterial não controlada podem elevar os valores de EUA.<sup>38</sup> Embora seja sugerido que infecção urinária possa interferir nos valores de EUA, recentemente foi constatado que a existência de bacteriúria não interfere de maneira apreciável nas medidas de albuminúria, não sendo necessária, como rotina, a realiza-

ção de urocultura concomitante à EUA,<sup>39</sup> achado confirmado em recente metanálise que incluiu 305 estudos observacionais conduzidos em 1.552 pacientes com DM.<sup>40</sup>

A albuminúria deve ser medida por um método acurado e padronizado.<sup>41</sup> 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 doença renal do diabetes.

Amostra casual de urina	Valores
Concentração de albumina <sup>15</sup>	≥ 14 mg/L
Índice albumina-creatinina <sup>12</sup>	≥ 30 mg/g
Amostra de urina de 24 horas <sup>21</sup>	≥ 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).<sup>21</sup> Também a verificação de proteínas no exame qualitativo de urina sugere EUA elevada, pois, em geral, sua ocorrência refere-se a um valor de proteínas totais na urina > 500 mg/24 h.<sup>21</sup>

A estimativa da TFG com equações deve ser realizada rotineiramente com a medida da albuminúria.<sup>12</sup> A concentração sérica 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.<sup>42</sup> 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.<sup>43,44</sup> Na prática clínica atual, a TFG deve ser estimada por meio de equações que empreguem a creatinina sérica e sejam ajustadas para idade, gênero e etnia. Precisa ser empregado, preferencialmente, um método de medida de creatinina sérica calibrado, isto é, equiparado pelo fabricante do ensaio a um método de referência internacional reconhecido pelo 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),<sup>45</sup> 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,<sup>46</sup> 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.<sup>47,48</sup> Calculadoras facilmente utilizáveis e que empregam essas equações para determinar a TFG estão disponíveis *on-line* ([www.kidney.org](http://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.<sup>49</sup> No entanto, um levantamento regional no Sul do Brasil demonstrou que essa orientação é seguida por apenas 10% dos laboratórios comerciais.<sup>50</sup>

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.<sup>51</sup> Segundo as últimas diretrizes de nefrologia, a cistatina C deve ser solicitada quando a TFG estimada com a equação CKD-EPI estiver entre 45 e 60 mL/min, especialmente se não houver outras evidências de doença renal, para dirimir dúvidas quanto aos achados com a TFG baseada em equações da creatinina.<sup>49</sup> Calculadoras *on-line* já disponibilizam o cálculo da TFG a partir da cistatina C ([www.kidney.org](http://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.<sup>52</sup>



**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 <sup>2</sup> )
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.<sup>53</sup>

Além da EUA elevada como expressão de lesão glomerular na DRD, outros marcadores glomerulares têm sido avaliados, como a excreção urinária de transferrina, ceruloplasmina, adiponectina, laminina e proteínas podocitárias. No entanto, nenhum desses marcadores mostrou-se superior à albuminúria até o momento.<sup>54</sup> Além disso, os túbulos e o interstício renal também parecem apresentar uma função na patogênese da DRD. O acometimento tubular poderia, inclusive, preceder o envolvimento glomerular, pois várias proteínas e enzimas tubulares são detectáveis antes da elevação da EUA e da queda da TFG: 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),  $\alpha$ 1- e  $\beta$ 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.<sup>51</sup>

## Diagnóstico diferencial da doença renal do diabetes

O aumento da EUA ou a redução da TFG em pacientes com DM podem ser causados por outra doença renal não relacionada com o DM. O paciente deve ser submetido 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;<sup>55</sup> início abrupto da proteinúria e rapidamente progressivo, não compatível com o curso clínico da DRD;<sup>21</sup> alterações no sedimento urinário, como cilindros hemáticos, leucocitários e acantócitos;<sup>56</sup> manifestações clínicas de outra doença sistêmica e ausência de retinopatia e de

neuropatia em pacientes com DM1,<sup>34</sup> visto que neles a retinopatia diabética precede o surgimento de DRD.<sup>56</sup> 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.<sup>56</sup> 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.<sup>57</sup> 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,<sup>34</sup> 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.<sup>58,59</sup> 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.<sup>12,13,21,60</sup>

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 β-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; IECA: 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.<sup>61-64</sup>

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%).<sup>65</sup> Quando, entretanto, os desfechos microvasculares foram analisados em conjunto, houve redução de risco em 25% com o tratamento intensificado. Outros ECR (*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,<sup>66</sup> 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,<sup>67</sup> 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.<sup>68</sup> 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,<sup>69</sup> 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 só é observada após períodos longos de melhora do controle glicêmico. Embora os resultados desses estudos sejam aparentemente contraditórios em relação aos do UKPDS,<sup>61,62-64</sup> deve-se levar em conta que os pacientes incluídos apresentavam 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 ECR, 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.<sup>70</sup>

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.<sup>64</sup>

Em pacientes com DM1, o estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) não observou redução na progressão para macroalbuminúria nos pacientes que eram microalbuminúricos no início do estudo.<sup>62</sup> 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 observa-

ção 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;  $p = 0,003$ ).<sup>71</sup>

É ainda possível que os valores extremos de HbA1c estejam associados a desfechos negativos na DRD. Em estudo observacional que avaliou 23.296 pacientes com DM e TFG < 60 mL/min, valores de HbA1c > 9 e < 6,5% foram relacionados com maior mortalidade.<sup>72</sup> Essa curva em U da mortalidade ligada à HbA1c também foi recentemente demonstrada em 9.000 pacientes com DM em hemodiálise para valores de HbA1c < 7,0 e > 7,9%.<sup>73</sup>

Com relação aos fármacos orais utilizados 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 alertar sobre outros fatores de risco para acidose láctica antes da prescrição ou da continuidade do uso de metformina.<sup>74</sup> 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.<sup>75</sup> 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.<sup>76</sup> A acarbose, um inibidor da  $\alpha$ -glicosidase intestinal, pode ser utilizada até valores de TFG > 30 mL/min (creatinina sérica até 2 mg/dL),<sup>77</sup> pois, em estágios mais avançados, existe a preocupação de que seus metabólitos se acumulem, levando a dano hepático. As glitazonas, 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,<sup>78</sup> 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, alogliptina, 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.<sup>79,80</sup> Exenatida, liraglutida e lixisenatida, fármacos anti-hiperglicêmicos de uso subcutâneo, representam os análogos do peptídeo semelhante a glu-

cagon 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1). Esses medicamentos estão indicados para uso em pacientes com valores de TFG > 30 mL/min.<sup>81</sup> Já os análogos do GLP-1 de longa duração (uso semanal), como a albiglutida, dulaglutida e semaglutida, poderiam ser utilizados nos diferentes estágios da DRD.<sup>82</sup> 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.<sup>83</sup> 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.<sup>84</sup>

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 < 30 mL/min.<sup>85</sup>

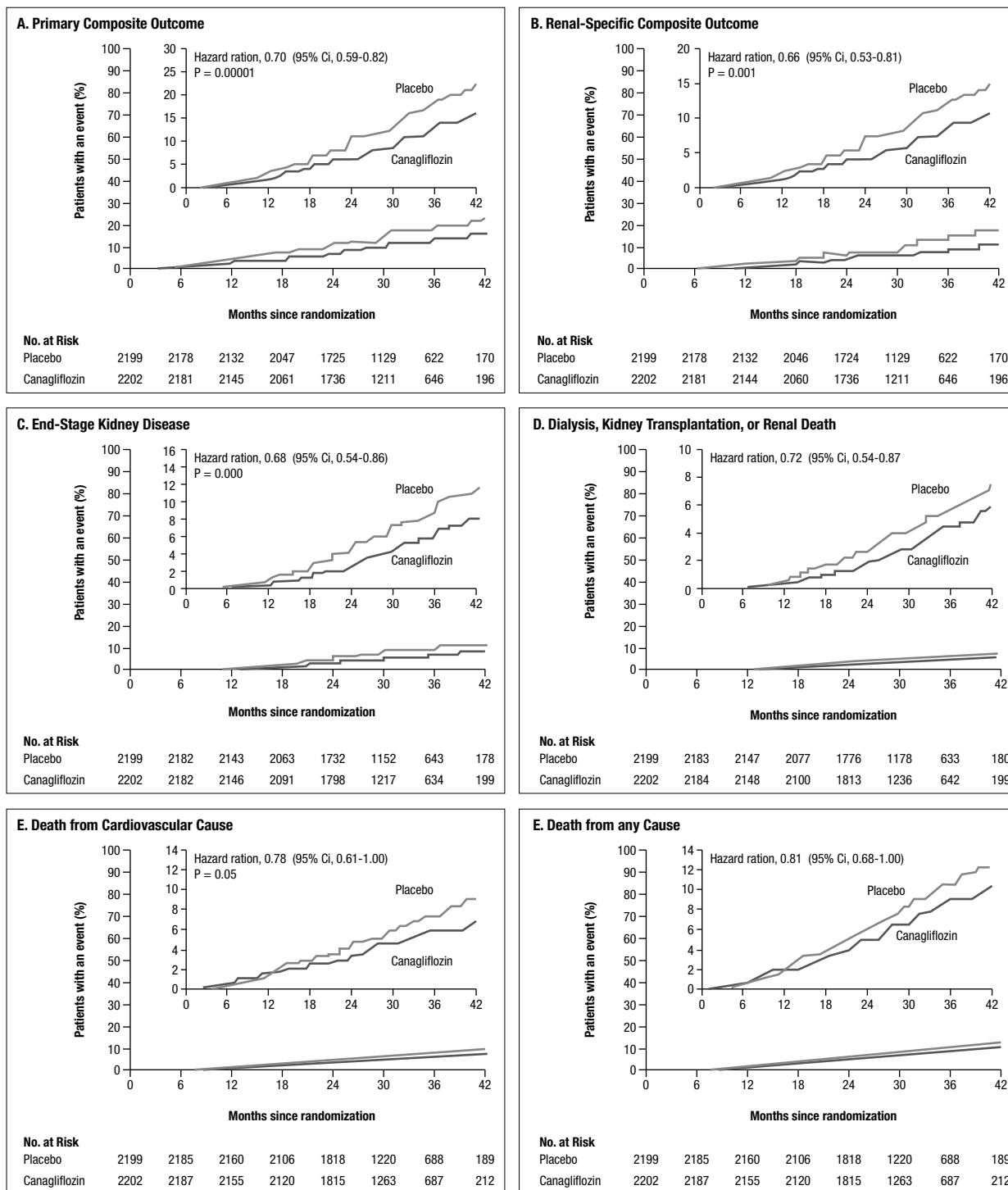
Três recentes estudos com essa classe de medicamentos apresentaram resultados positivos quanto à progressão da doença renal diabética. O estudo EMPA-REG RENAL, multicêntrico, multinacional, randomizado e controlado por placebo, utilizando empagliflozina em indivíduos com DM2, constatou 38% de redução 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. 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.<sup>86</sup> Outro importante estudo o Declare.<sup>87</sup> 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.

**Quadro 1.** Estudos com iSGLT2 e desfechos renais.

Trial and sample size	Intervention agent	% participants with eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Composite renal outcome HR (95% CI) (drugs vs placebo)	Progression to macroalbuminuria	Change or decline in eGFR
SGLT2i					
EMPA-REG (n = 7,020)	Empaglifozin	26	0.61 (0.53 to 0.70) $p < 0.0001$	HR: 0,62 (0.54 to 0,72) $p < 0.0001$	-4.7 (-5.5 to -4.0) mL/min/1.73 m <sup>2</sup> $p < 0.001$ (less decline with empagliflozin)

CANVAS (n = 10,142)	Canagliflozin	25	0.53 (0.33 to 0.84) p = 0.007	HR: 0.58 (0.50 to 0.68) p < 0.001	-2.0 (2.6 to -1.5) mL/min/1.73 m <sup>2</sup> p < 0.001 (lesser decline with canagliflozin)
DECLARE (n = 17,160)	Dapagliflozin	7	0.76 (0.67 to 0.87) p < 0.0001	NA	NA

Neste ano, foi publicado o estudo CREDENCE,<sup>88</sup> cujos principais achados estão resumidos a seguir:



**CREDENCE**

CONCLUSIONS In patients with tpe 2 diabetes and kidney disease, the risk of kidney failure and cardiovascular events was lower in the canagliflozin group than in the placebo group at a median follow-up of 2.62 years.

Figura 1. Canagliflozina e resultados renais no diabetes tipo 2 e nefropatia.

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.<sup>88</sup> 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).<sup>89</sup> Metanálise 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.<sup>90</sup> 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.<sup>91-93</sup> 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),<sup>94</sup> 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.<sup>95</sup> 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.<sup>91,96</sup> 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 IECA, 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).<sup>91</sup> No entanto, a queda da TFG foi semelhante nos dois grupos. Recentemente, metanálise demonstrou que o bloqueio do SRAA,<sup>97</sup> com IECA ou BRA, 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. ECR demonstraram que IECA e BRA reduzem em torno de três vezes a incidência de macroalbuminúria.<sup>94,98</sup> O estudo *Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes-Heart Outcomes Prevention Evaluation* (MICRO-HOPE), envolvendo pacientes com DM2,<sup>99</sup> 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),<sup>100</sup> 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 BRA e IECA em pacientes com DM2, em fases precoces da DRD.<sup>98</sup> Foi observado menor risco de duplicação da creatinina sérica e de desenvolvimento da macroalbuminúria. Outra metanálise revelou que o bloqueio do SRAA,<sup>97</sup> independentemente do medicamento utilizado, reduziu a albuminúria de pacientes com DM2 normo e microalbuminúricos, porém não modificou a mortalidade nem a TFG.

A ação benéfica dos fármacos bloqueadores do SRAA sobre a DRD independe da redução da PA. De fato, metanálise de 12 ECR que incluíram 698 pacientes com DM1 microalbuminúricos, porém normotensos, demonstrou redução de 62% da incidência de macroalbuminúria em comparação com placebo.<sup>93</sup> Outra metanálise publicada posteriormente, cujo objetivo foi avaliar os efeitos de IECA e BRA sobre a DRD, e que incluiu 10.598 pacientes com DM1 e DM2, con-



firmou 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.<sup>58,97</sup> O efeito de diferentes classes de anti-hipertensivos (IECA, BRA, bloqueadores de canal de cálcio,  $\beta$ -bloqueadores e a combinação de IECA + diurético tiazídico) foi avaliado em uma metanálise em rede (*network meta-analysis*),<sup>101</sup> cuja técnica estatística permite que todas as classes sejam comparadas entre si, mesmo quando não existem ECR com determinada comparação. Não foram encontradas diferenças de mortalidade total ou de evolução para doença renal terminal. Somente o IECA usado isoladamente foi associado 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.<sup>102</sup> Nenhuma classe foi capaz de reduzir a mortalidade, mas a associação entre IECA e BRA ou, ainda, os BRA isoladamente reduziram o risco de insuficiência renal terminal.

Em conclusão, os fármacos que atuam no SRAA têm mais efeitos benéficos sobre a função renal de pacientes com DM do que outros anti-hipertensivos, em especial sobre a progressão para macroalbuminúria e insuficiência renal terminal. Quanto à comparação do efeito renoprotetor dos BRA com os IECA, o estudo *Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril* (DETAIL) mostrou resultados equivalentes das duas classes de fármacos em pacientes com DM2 e DRD micro ou macroalbuminúricos.<sup>103</sup> Atualmente, o uso de IECA ou BRA é recomendado para todos os pacientes com aumento da EUA (micro ou macroalbuminúricos), independentemente dos valores de PA.<sup>12</sup> É possível que os efeitos dos BRA sejam diferentes entre si. Estudo observacional canadense incluindo quase 55 mil 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).<sup>104</sup> ECR conduzido em 4.447 pacientes com DM2 e EUA normal demonstrou que a olmesartana utilizada por 3,2 anos,<sup>105</sup> 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 BRA não está completamente esclarecido.

Alguns aspectos devem ser observados com relação ao uso de bloqueadores do SRAA. O efeito antiproteinúrico dos BRA ocorre precocemente, já 7 dias após o início do tratamento, persistindo estável posteriormente.<sup>106</sup> 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.<sup>105</sup> Nessa situação, os IECA não devem ser suspensos, pois esse aumento é associado a uma preservação em longo prazo da função renal, inclusive nos pacientes com valores iniciais de creatinina sérica > 1,4 mg/dL.<sup>107</sup> Elevações de creatinina sérica superiores a 30%, por sua vez, devem levantar a suspeita de estenose da artéria renal. Ainda, a inibição do SRAA, espe-

cialmente com os IECA, pode aumentar os níveis de potássio sérico, principalmente quando houver insuficiência renal.<sup>108</sup> Por essa razão, creatinina e potássio séricos devem ser avaliados 1 mês após o início do uso de IECA ou BRA.

Finalmente, o uso combinado de IECA e BRA (duplo bloqueio do SRAA) poderia ser mais efetivo do que o uso isolado 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),<sup>59</sup> 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 BRA e IECA associou-se também a uma maior frequência de efeitos colaterais, como hipotensão postural, síncope e diarreia.<sup>59</sup> Um estudo avaliou a combinação de losartana e lisinopril em comparação com losartana e placebo em pacientes com DM2 e EUA  $\geq$  300 mg/g de creatinina.<sup>109</sup> O duplo bloqueio não diminuiu o risco de DRC terminal, mas foi associado a maior risco de hiperpotassemia e insuficiência renal aguda. Essa questão foi novamente avaliada na metanálise em rede citada anteriormente, na qual o duplo bloqueio reduziu o risco de insuficiência renal terminal.<sup>102</sup> 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 IC inferiores incluíram o 1,00 de forma limítrofe. Assim, a segurança do duplo bloqueio ainda é controversa e, no presente momento, não se recomenda o uso de IECA em associação com BRA no tratamento da DRC do diabetes.

Entre os fármacos que atuam no SRAA, existem ainda os antagonistas dos receptores da aldosterona (espironolactona) e os inibidores diretos da renina (alisquireno),<sup>110</sup> cujo uso associado a BRA<sup>111</sup> pode levar a maior redução da albuminúria do que o uso isolado desses medicamentos em pacientes com DM. A associação de alisquireno com losartana aparentemente tem efeito antiproteinúrico benéfico semelhante nos diversos estágios de doença renal, porém com mais hiperpotassemia quando a TFG é < 60 mL/min.<sup>8,112</sup> Revisão sistemática com metanálise de ECR, envolvendo 4.814 participantes, avaliou a segurança do uso associado de alisquireno com bloqueadores do SRAA.<sup>113</sup> 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.<sup>114</sup> 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.<sup>115</sup> O consenso sobre DRD da ADA, de 2014, endossou alvo mais alto,<sup>116</sup> assim como a diretriz da ADA de 2015, mas esta última admite um alvo mais baixo ( $\leq$  130/80) em pacientes jovens e quando ele puder ser alcançado sem a necessidade de grande número de fármacos.<sup>12,115,117,118</sup> No entanto, a adoção desses alvos é discutível, tendo em vista os resultados do estudo *Hypertension Optimal Treatment* (HOT),<sup>117</sup> no qual o alvo de PA diastólica, cerca de 80 mmHg, foi relacionado com menor risco de desfechos cardiovasculares do que o alvo de aproximadamente 90 mmHg, e do estudo ACCORD,<sup>118</sup> 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 com diabetes e hipertensão são aplicáveis àqueles com DRD. Para atingir os alvos recomendados,<sup>119</sup> 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 IECA como escolha inicial, uma vez que ainda não se sabe, ao certo, se algumas classes de BRAs poderiam aumentar a mortalidade.<sup>105,106</sup> 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).<sup>58,59,97,106</sup> 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).<sup>119</sup> 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.<sup>94,99,100,120</sup> Outros agentes anti-hipertensivos adicionais devem ser utilizados conforme a necessidade. Os  $\beta$ -bloqueadores são especialmente indicados para pacientes com cardiopatia isquêmica por reduzirem eventos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes com frequência cardíaca > 84 bpm.<sup>108</sup> Não deve ser utilizada a combinação de  $\beta$ -bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio do tipo não di-hidropiridínicos (verapamil e diltiazem), pois ambos os agentes apresentam efeito crono-

tópico negativo. Quanto ao horário de administração dos fármacos, um ECR demonstrou que a administração de pelo menos um medicamento anti-hipertensivo à noite reduziu a PA noturna e os desfechos de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e AVC.<sup>121</sup> 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.<sup>12,122-124</sup> 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.<sup>12</sup> 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.<sup>125</sup> Importante citar que esses efeitos benéficos ocorreram especialmente nos pacientes que aderiram à dieta. Além da dificuldade de adesão à dieta,<sup>126</sup> outro possível fator de confusão capaz de explicar, em alguns estudos, a ausência de efeitos benéficos é o uso sistemático de IECA e BRA associado a um controle intensificado da PA.<sup>127</sup> De fato, em estudo no qual o uso de inibidores do SRAA ocorreu em menor proporção e o controle da PA foi menos estrito,<sup>128</sup> os efeitos benéficos da intervenção dietética sobre a função renal foram significativos.

Além da redução de proteínas da dieta, é possível que o tipo 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.<sup>129,130</sup> 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).<sup>131</sup> A intervenção dietoterápica sobre o conteúdo lipídico da dieta mediante substituição da carne vermelha pela de galinha, esta última rica em ácidos graxos poli-insaturados, mostrou-se capaz de diminuir, em curto prazo, a EUA em pacientes com DM2 micro e macroalbuminúricos.<sup>132,133</sup> 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.<sup>134</sup> Uma observação importante é que o efeito de redução da EUA resultante da dieta à base de carne de galinha não foi diferente do efeito do enalapril em um ECR com 12 meses de duração em pacientes com DM2 microalbuminúricos.<sup>135</sup> 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.<sup>136</sup> É também possível que os ácidos graxos ômega-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.<sup>137</sup> De fato, revisão extensa sugere que os ácidos graxos de cadeia longa, especialmente do tipo ômega-3 (encontrado no óleo de peixe), são capazes de reduzir a albuminúria.<sup>138</sup>

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.<sup>124</sup> 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.<sup>12</sup> A diminuição de sal na dieta é especialmente importante, pois potencializa os efeitos anti-hipertensivos dos fármacos.<sup>139</sup> 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.<sup>140</sup> 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.<sup>12</sup> Em pacientes com DM2, esse padrão de dieta foi vinculado a menores valores de PA.<sup>141</sup> 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.<sup>142</sup> Essa dieta, entretanto, não é recomendada para pacientes em diálise.<sup>143</sup>

Um padrão de dieta com mais do que uma intervenção possivelmente protetora da função renal foi testado em um ECR com 4 anos de duração, realizado em 191 pacientes com DM2 proteinúricos.<sup>144</sup> 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.<sup>144</sup>

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),<sup>145</sup> efeito de redução (ácido eicosapentaenoico) ou efeito de aumento (ácido linoleico).<sup>146,147</sup> Já a suplementação com vitaminas C e diminuiu a EUA em pacientes com DM2 microalbuminúricos em um ECR de curta duração.<sup>148</sup> A adição de zinco e magnésio às vitaminas C parece ter efeito sinérgico sobre a redução da EUA em pacientes com DM2 normo e microalbuminúricos.<sup>149</sup> Também a suplementação com tiamina (vitamina B1) em doses elevadas foi capaz de reduzir a EUA.<sup>150</sup> No entanto, o uso de doses elevadas de vitaminas B6 e B12, associadas a ácido fólico, piorou a função renal e aumen-

tou eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas analisadas como evento combinado, conforme demonstrado em recente ECR realizado em pacientes com EUA > 300 mg/24 h ou proteinúria  $\geq$  500 mg/24 h.<sup>151</sup>

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 m<sup>2</sup>). 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).<sup>152</sup> As estatinas não diminuíram a mortalidade geral ou cardiovascular nessa população, e esse resultado não dependeu da dose utilizada.<sup>153</sup> Já quando avaliado o risco de eventos cardiovasculares combinados nos pacientes com DM e DRC, as estatinas mostraram-se benéficas, com redução desse desfecho.<sup>34</sup> No que diz respeito aos desfechos renais, tais medicamentos não apresentaram efeito sobre a albuminúria, embora, em subanálises de dois importantes ECR, o uso de estatinas tenha sido associado a menor queda de TFG.<sup>153,154</sup> A NKF recomenda, portanto, o uso de estatinas com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares,<sup>34</sup> e não mortalidade, em pacientes com diabetes pré-dialíticos. Essa recomendação foi reforçada em publicação recente.<sup>155</sup>

Naqueles pacientes em hemodiálise, a atorvastatina não reduziu mortalidade cardiovascular, infarto e AVC (desfecho composto) em um período de 4 anos.<sup>156</sup> Também a rosuvastatina não reduziu desfechos cardiovasculares e/ou mortalidade, como demonstrado em um ECR com 2.776 pacientes em hemodiálise.<sup>157</sup> 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.<sup>158</sup> 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.<sup>159</sup> 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,<sup>160</sup> 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,<sup>152</sup> sendo sugerida, nessa situação, a manutenção da estatina.<sup>161</sup>

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.<sup>162</sup> Já em relação a desfechos renais na DRD, os fibratos parecem não ter efeito sobre a progressão da EUA,<sup>163,164</sup> embora ocorra, nesses pacientes, maior regressão de EUA elevada para normoalbuminúria.<sup>152,164</sup> 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.<sup>34</sup>

Recentemente, foi publicada a diretriz da KDIGO sobre o manejo dos lipídios em pacientes com DRC em geral.<sup>165</sup> 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 diálise 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.<sup>60</sup> 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).<sup>166,167</sup> 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.<sup>12</sup>

Sugere-se, ainda, que as doses dos hipolipemiantes utilizados em pacientes com DM e DRC com TFG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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.<sup>155</sup>

É preciso lembrar, ainda, que o ajuste da dose de estatina em pacientes com DRD deve ser feito de acordo com a TFG.<sup>34</sup>

## Anemia

A anemia pode estar presente nos pacientes com DRD mesmo antes de ocorrer perda significativa de função renal (TFG  $> 60$  mL/min),<sup>168</sup> estando associada a um curso evolutivo mais desfavorável da doença renal.<sup>169</sup> 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,<sup>170</sup> 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 conseqüente diminuição do transporte dos estoques de ferro para os eritroblastos.<sup>171</sup>

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;<sup>172</sup> (b) proteinúria – visto que o peso molecular da EPO é menor que o da albumina, estados de proteinúria elevada aumentam as perdas urinárias de EPO; (c) estado de inflamação crônica associada ao diabetes – estimula 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 com diabetes; (e) SRAA – a angiotensina II favorece a produção renal de EPO e estimula os precursores dos eritroblastos na medula óssea.<sup>172-175</sup> Pacientes com diabetes 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 aqueles com diabetes – IECA e BRA – podem piorar a anemia desses pacientes.<sup>171-176</sup>

O diagnóstico de anemia é firmado quando a hemoglobina (Hb) é  $< 13$  g/dL em homens e  $< 12$  g/dL em mulheres. A avaliação inicial desses pacientes deve compreender análise dos índices 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.<sup>177</sup>



Quanto ao tratamento, ECR que incluiu 4.038 pacientes com DM2,<sup>178</sup> doença renal pré-dialítica e Hb < 9 g/dL avaliou os efeitos de darbepoetina  $\alpha$  versus placebo.<sup>168</sup> 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.<sup>178</sup> Em geral, inicia-se com 20 a 50 UI/kg de EPO  $\alpha$  ou  $\beta$ , 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.<sup>177,179</sup>

## Vitamina D

A deficiência de vitamina D é uma condição frequentemente encontrada na população em geral, especialmente em pacientes com DRC.<sup>179-180</sup> 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.<sup>181</sup> Como consequência, sua deficiência está associada a proteinúria, resistência à insulina, aterosclerose, suscetibilidade a infecções etc.<sup>182</sup> No entanto, poucas evidências dos benefícios da correção da deficiência de vitamina D vêm sendo demonstradas por ECR, 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.<sup>183</sup> Ensaio clínico demonstrou que a ativação do receptor da vitamina D com paricalcitol foi capaz de reduzir a albuminúria de modo adicional a IECA e BRA em pacientes com DM2 e albuminúria.<sup>184</sup> Recentemente, em pacientes chineses com DM2, foi demonstrado que a administração de 800 U de colecalciferol por 6 meses reduziu a EUA.<sup>185</sup> 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.<sup>186</sup> 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.<sup>187</sup> 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.<sup>188</sup> 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):<sup>189</sup> 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)<sub>2</sub>D).

**Tabela 4.** Reposição de vitamina D nos estágios 2 a 4 da doença renal crônica.

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.<sup>65,190</sup>

O estudo ADVANCE demonstrou que o controle da PA<sup>191</sup> (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.<sup>192</sup> 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.<sup>193</sup> 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 (IECA e BRA), 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 doença renal do diabetes.

Tratamento da DRD	Grau de recomendação
IECA ou BRA	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; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: 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.

## Bibliografia consultada

- 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 EL, 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.

8. 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.
9. 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.
10. Lugon JR. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. *Ethn Dis.* 2009;19(1 Suppl 1):S17-9.
11. 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.
12. Standards of medical care in diabetes - 2015: summary of revisions. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl):S4-88.
13. 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.
14. Newman DJ, Mattock MB, Dawney 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.
15. Viana LV, Gross JL, Camargo JL, Zelmanovitz T, da Costa Rocha EP, Azevedo MJ. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumina concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2012;26(5):407-12.
16. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, 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, Waden J, Thorn LM, Makinen 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, Leitao 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, Telo 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 albumin 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, Pecis 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, Araujo 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, Ekinici 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, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen 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, Hiraakawa 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, Wilmut 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. Empaglifozina [Bula].
  87. Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Type 2 diabetes and the kidney: Insights from cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(8):1790-1800.
  88. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306.
  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. 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.
  95. 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.
  96. 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.
  97. 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.
  98. Vejakama P, Thakkestian 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.



99. 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.
100. Parving HH, Lehnert H, Brochner-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.
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. Angiotensin-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, Dahlof 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, Dahlof 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, Mojon A, Fernandez 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. Dussol 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, Leitao 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](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, Catran 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. Ansquer 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. 174. 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. 180. 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](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 IWFGD (*International Working Group on the Diabetic Foot*) 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”.<sup>1</sup> Os dados epidemiológicos são variados, em razão da diversidade regional dos desfechos dessa complicação. Em países desenvolvidos, a doença arterial periférica (DAP) é o fator determinante e evolutivo mais frequente, enquanto nos países em desenvolvimento a infecção é a complicação comum das úlceras de pés diabéticos (UPD) e fator complicador que resulta, ainda, em amputações.<sup>1,2</sup>

A incidência anual de UPD varia entre 5 e 6,3%, e a prevalência, de 4 a 10%, ambas as mais altas em países com má situação socioeconômica.<sup>3,4</sup> A incidência acumulada ao longo da vida, antes variando entre 15 e 25%,<sup>3</sup> é estimada atualmente entre 19 e 34%.<sup>4</sup> As UPD precedem 85% das amputações;<sup>1,5</sup> anualmente, 1 milhão de indivíduos com diabetes *mellitus* (DM) sofre uma amputação em todo o mundo, traduzindo-se em três por minuto.<sup>3</sup> Dados do estudo Eurodiale (*European Study Group on Diabetes and the Lower Extremity*, prospectivo e observacional, em 14 centros europeus, 10 países e 1.232 pacientes) apontaram que 77% das UPD cicatrizaram em 1 ano e o retardo se deveu a comorbidades (insuficiência cardíaca, DAP, doença renal terminal em diálise) e inabilidade para caminhar independentemente; 5% sofreram amputação maior (acima do tornozelo); 18% tiveram amputação menor (55% nos dedos, 34% no raio e 11% no médio-pé), com óbito em 6% dos casos. As características dos participantes eram sexo masculino (65%), diabetes *mellitus* (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.<sup>6,7</sup> No Brasil, o estudo multicêntrico BRAZUPA (*Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk*, em 1.455 pacientes, 19 centros) mostrou que a DAP foi um fator de risco frequente de amputação (*odds ratio* 19,33, 3,43-112,4,  $p < 0,001$ ), e DAP e polineuropatia simétrica distal-polineuropatia diabética (PND) concorreram para UPD (*odds ratio* 20,34, 9,31-44,30,  $p < 0,001$ ).<sup>8</sup>

O pé diabético é a causa mais comum de internações prolongadas, compreendendo 25% das admissões hospitalares (Estados Unidos), com custos elevados: 28 mil dólares a cada admissão por ulceração; na Suécia, 18 mil dólares em casos sem amputação e 34 mil dólares naqueles com amputação.<sup>9</sup>

Dados para a população estimada em 2014 de pessoas com DM no Brasil estimaram que os gastos diretos ambulatoriais com o pé diabético foram de Int\$ 335.500 milhões, representando 0,31% do PIB.<sup>10</sup>

Sabe-se que grande proporção dos leitos hospitalares em emergências e enfermarias, nos países em desenvolvimento, é ocupada por pacientes com UPD.<sup>12</sup> 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 a revascularização.<sup>2,11</sup> No Brasil, em um modelo hipotético para uma população de 7,12 milhões de indivíduos com DM2,<sup>12</sup> metade do apontado pela IDF (*International Diabetes Federation*) em 2017,<sup>13</sup> as estimativas eram de 484.500 úlceras, 169 mil admissões hospitalares e 80.900 amputações, das quais 21.700 teriam como desfecho a morte.

## Fisiopatogênese e vias de ulceração

### Neuropatia, limitação da mobilidade articular e pressão plantar

As vias de ulceração envolvem dois ou mais fatores de risco, atuando em consonância com a PND no papel permissivo principal, já que está presente em 75% dos pacientes com DM,<sup>1,14,15</sup> sobretudo acima de 60 anos, em 30% dos pacientes em atendimento hospitalar e em 20 a 25% dos atendidos na comunidade.<sup>16</sup>

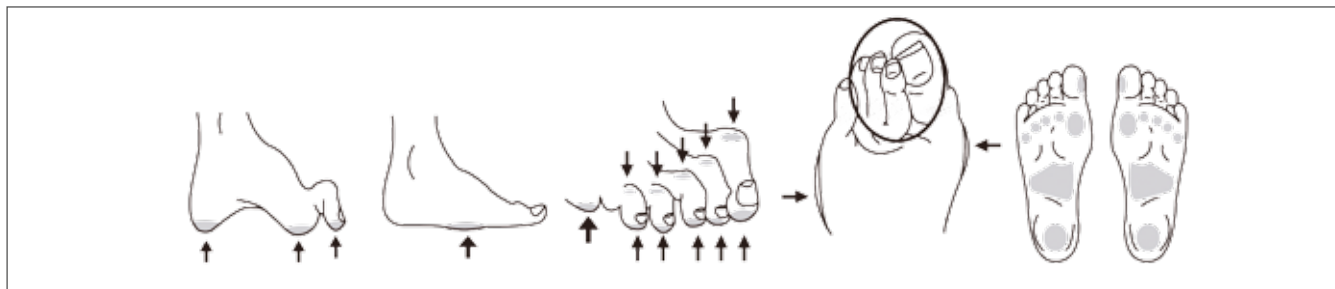
A insensibilidade resulta do agravo às fibras nervosas finas (tipos C e delta [ $\delta$ ]) pela exposição prolongada à hiperglicemia associada a fatores cardiovasculares, resultando em perda da sensibilidade à dor e temperatura. O comprometimento de fibras grossas (A alfa [ $\alpha$ ] e beta [ $\beta$ ]) acarreta desequilíbrio, risco de quedas devido à alteração da propriocepção, percepção de posição pelos receptores nas pernas e nos pés e em estágios avançados, envolvimento motor pela hipotrofia dos pequenos músculos dos pés causando desequilíbrio entre tendões flexores e extensores, e surgimento gradual das deformidades neuropáticas: dedos em garra ou em martelo, proeminências de cabeças dos metatarsos e acentuação ou retificação do arco plantar.<sup>14,15,17</sup>

Traumas (pelo uso de calçados inapropriados, caminhar descalço, objetos dentro dos sapatos etc.) precipitam a UPD; a insensibilidade associada à limitação de mobilidade articular (LMA) e deformidades resulta em alterações biomecânicas, com aumento de pressão plantar (PP) principalmente

em antepé nas cabeças dos metatarsos e nas regiões dorsais dos pododáctilos. A PP anormal é um fator importante para UPD somente se houver insensibilidade<sup>18</sup> e está relacionada à LMA, sobretudo nas articulações de tornozelo, subtalar e metatarsofalangianas, pelo comprometimento do colágeno tipo IV e pela deposição de produtos finais de glicação avançada (AGE, *advanced glycation end-products*), causando hiperqueratose e calosidades, que são lesões pré-ulcerativas.<sup>15,19</sup> A hipo ou anidrose (pele seca), resultante da disautonomia

periférica, e os calos favorecem o aumento da carga plantar, ocorrendo hemorragia subcutânea e ulceração pelo trauma repetitivo.<sup>1,14,15,17-19</sup>

A Figura 1 mostra áreas com PP anormal no calcâneo, acentuação do arco, proeminência de cabeças dos metatarsos, arco desabado (Charcot), região dorsal dos dedos, valgismo (que não é específico do DM) e regiões plantares mais vulneráveis à ulceração no antepé,<sup>1,17</sup> enquanto a Figura 2, deformidades e áreas de maior pressão (dorsal e plantar).<sup>1,18</sup>



**Figura 1.** Áreas com pressão plantar anormal, favorecendo a úlcera de pé diabético.

Adaptada de Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético, 2001;<sup>1</sup> Schaper NC *et al.*, 2016.<sup>17</sup>



**Figura 2.** (A) Deformidades neuropáticas (dedos em garra), pele seca em calcâneo e hiperqueratose. Hipotrofia grave de músculos interósseos, hiperextensão de tendões e dedos em garra; (B) polineuropatia diabética motora com hipotrofia de pequenos músculos.

Fonte: (A) cortesia de Pedrosa HC (Centro de Pé Diabético da Unidade de Endocrinologia do Polo de Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal); (B) cortesia do Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético.

## Lesão tecidual da ulceração e pé de Charcot: papel da polineuropatia no controle neurovascular e na inflamação

Estudos apontam para uma resposta orquestrada pela desnervação, com implicação no controle neurovascular, resultando em alteração do fluxo capilar, oxigenação, filtração de fluidos e resposta inflamatória, o que torna os pacientes com DM mais suscetíveis a lesões teciduais e infecções, inclusive o

desenvolvimento de neurosteoartropatia de Charcot, ou pé de Charcot.<sup>20</sup> 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  $\alpha$  (*tumoral necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ).<sup>21</sup>

O significado fisiopatológico dos AGE emergiu das complicações crônicas do DM já na década de 1980, e evidências acumulam-se sobre a sua função na inflamação, na ateroscle-



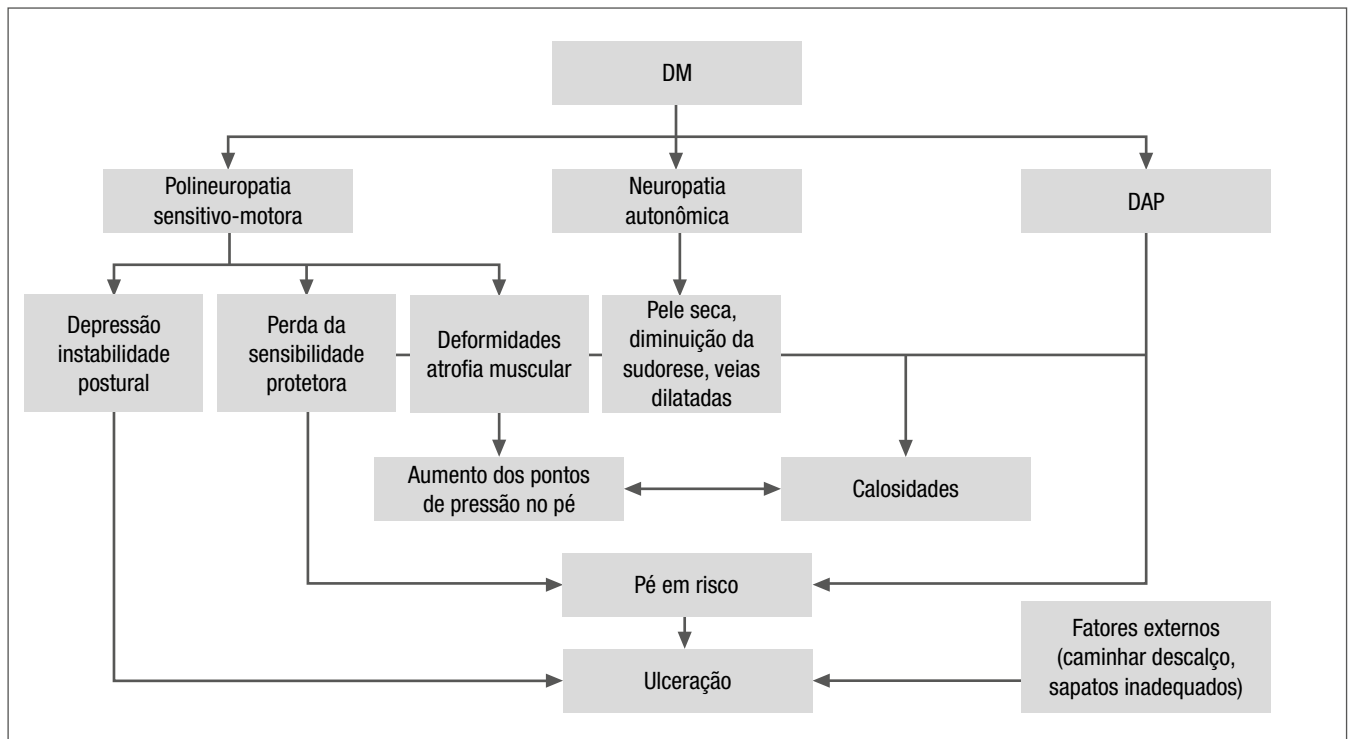
rose e nos distúrbios neurais degenerativos, com vários mecanismos propostos: (1) acúmulo de AGE na matriz extracelular, causando cruzamentos anormais e diminuição da elasticidade dos vasos; (2) ligação a receptores de AGE (RAGE) em diferentes tipos celulares; 3) ativação da via do fator nuclear  $\kappa\beta$  (*nuclear factor-kappa beta*, NF- $\kappa\beta$ ) e modulação da expressão gênica em células endoteliais, músculo liso e macrófagos, assim como formação de AGE intracelular, que compromete o óxido nítrico e os fatores de crescimento.<sup>22</sup>

Postula-se que uma subpopulação de pacientes com DM teria maior expressão de mecanismos inflamatórios e hormonais envolvendo o ativador do receptor para o ligante do fator  $\kappa$  nuclear/osteoprotegerina (*receptor activator of nuclear factor-kappa B 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 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).<sup>23</sup>

## Doença arterial periférica

Diagnóstico tardio e tratamento inadequado de DAP associada a uma UPD são as causas que determinam a evolução para amputação em pessoas com DM.<sup>1,17</sup> A prevalência de DAP tem aumentado nas últimas três décadas e é estimada entre 50 e 60% dos pacientes com UPD.<sup>4</sup> Caracteriza-se por ser predominantemente infrainguinal e é de cinco a dez vezes mais frequente em pacientes com DM do que naqueles sem DM. Além disso, entre 25 e 50% não há queixas de sintomas ou são atípicos, 30% têm claudicação intermitente e 20% manifestam formas mais graves, evoluindo para isquemia crítica.<sup>24,25</sup>

O Estudo EURODIALE,<sup>6</sup> cujo manejo seguiu as diretrizes do IWFGD,<sup>1,17</sup> mostrou que 79% dos pacientes apresentavam PND, 50% tinham DAP e 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% dos pacientes e 31% tinham DAP nas UPD maiores e mais profundas, além de comorbidades, o que provavelmente favoreceu a amputação em 40% dos casos, enquanto 85% das UPD sem DAP ou infecção cicatrizaram.<sup>6</sup> A Figura 3 apresenta algoritmo das vias de ulceração.<sup>15</sup>



**Figura 3.** Vias de ulceração. O pé em risco resulta de uma combinação de polineuropatia diabética sensitivo-motora (deformidades e pressão plantar) e neuropatia diabética autonômica (pele seca), complicando-se pela doença arterial periférica.

Adaptada de Pedrosa HC; Tavares FS, 2014.<sup>15</sup>

## Avaliação clínica

### Rastreamento: identificação do pé em risco de ulceração

A avaliação do pé em risco de ulceração requer duas medidas extremamente simples: história clínica e exame dos

pés.<sup>1,15,17</sup> A história clínica inclui a avaliação de fatores de risco, e os principais, com dados comprovados em estudos prospectivos, são mostrados no Quadro 1.<sup>26</sup> Além disso, ressaltam-se a maior duração do DM (> 10 anos) e a idade que aumentam em ambos os sexos o risco de UPD entre 2 e 4 vezes; entre os homens, o risco é 1,6 vez maior.<sup>27</sup> O mau controle glicêmico, fatores psicossociais correlacionados com a depressão

que favorecem instabilidade postural e quedas, desmotivação e baixa adesão ao autocuidado da UPD estão também implicados.<sup>28</sup> O histórico de UPD ou amputação é um dos mais importantes, e a incidência anual de UPD em ambos varia entre 30 e 50%.<sup>4</sup> Além disso, é importante ressaltar que a presença de outras complicações microvasculares, como retinopatia e doença renal do diabetes, em especial na fase dialítica, está associada à UPD.<sup>1,15,17,26</sup>

O exame inicia-se pela remoção dos calçados e das meias, os quais também devem ser avaliados. Infelizmente, essa prática ainda não constitui rotina em vários serviços de saúde em todo o mundo.<sup>1,17</sup> Dados de estudo multicêntrico no Brasil mostram que 58% (1.300) dos pacientes com DM2 atendidos em 14 centros especializados e não especializados tive-

ram registro de exame dos pés efetuado no ano anterior;<sup>29</sup> e o BrazDiab, envolvendo 1.774 pacientes com DM1 em 28 centros, apontou 65% com registros de exame.<sup>30</sup> Pesquisa *online* 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]).

Ao exame físico, manifestações dermatológicas podem estar presentes, como pele seca, rachaduras, unhas hipotróficas, encravadas ou micóticas, maceração e lesões fúngicas interdigitais, calosidades, ausência de pelos e alteração de coloração e temperatura (indicando isquemia), e constituem condições pré-ulcerativas decorrentes de PND e DAP.<sup>1,17</sup>

#### 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 e constituída por PND, deformidades e trauma (63%), sendo a isquemia (35%) o fator associado a amputação, segundo Reiber GE *et al.*, 1999.<sup>31</sup>

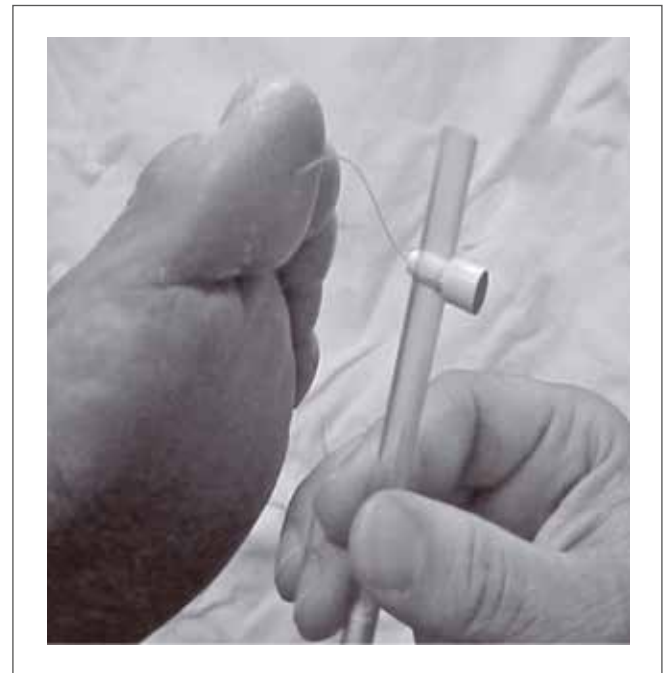
Adaptado de Bus SA, *et al.*<sup>26</sup>

## Ferramentas para avaliação neurológica e da pressão plantar

### Estesiômetro ou monofilamento de náilon

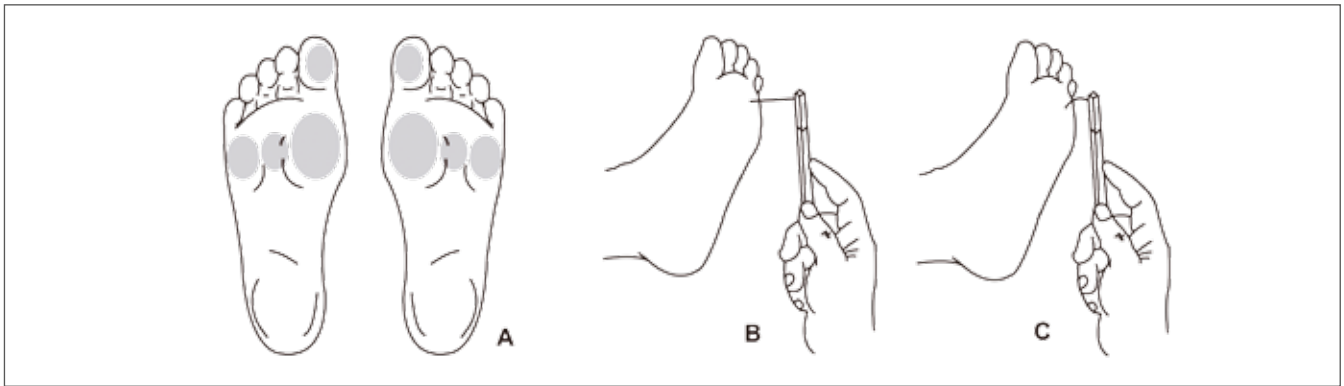
O estesiômetro de Semmes-Weinstein apresenta-se em um *kit* com o monofilamento de náilon (o fabricante SORRI® Bauru confecciona o instrumento sem fins lucrativos) de 10 g, da cor laranja, que detecta alterações de fibras grossas (A alfa [ $\alpha$ ] e beta [ $\beta$ ]),<sup>32</sup> relacionadas com a sensibilidade protetora plantar, que, em estudos prospectivos, está relacionada à sensibilidade de 66 a 91%, especificidade de 34 a 86% e valor preditivo negativo de 94 a 95%,<sup>33</sup> colocando-o como o instrumento recomendado para o rastreamento de PND e de risco de ulceração neuropática.<sup>1,15,17,33-36</sup>

A recomendação de Boulton *et al.*,<sup>34</sup> pela força-tarefa da *American Diabetes Association* (ADA) e da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE), também é adotada pela SBD,<sup>36</sup> para realizar o teste em quatro áreas plantares: hálux (região plantar da falange distal), primeira, terceira e quinta cabeças de metatarsos, embora o IWGDF o recomende em apenas três locais (hálux, primeira e quinta cabeças de metatarsos),<sup>1,17</sup> locais mantidos na atualização do *Guidance* em 2019 ([www.iwgdguidance.org](http://www.iwgdguidance.org)). Há grande diversidade e pouca acurácia em vários modelos disponíveis; as recomendações práticas incluem o uso em apenas 10 a 15 pacientes ao dia, repouso de 24 horas, para assegurar 500 horas do instrumento em boas condições (ou 18 meses de meia-vida, bula SORRI®).<sup>37</sup> A Figura 5 exemplifica as áreas de teste e a aplicação do monofilamento; a Figura 4, por sua vez, mostra o monofilamento brasileiro, de cor laranja (10 g), da SORRI® Bauru, de São Paulo.



**Figura 4.** 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.



**Figura 5.** Áreas de teste (A). Aplicação do monofilamento de 10 g. O local de teste deve ser silencioso, mostrar o instrumento e explicar o teste ao paciente. Solicitar 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 uma aplicação concreta nas mesmas áreas, para confirmar a identificação, pelo paciente, do local testado: se duas em três respostas estiverem corretas, descarta-se perda de sensibilidade protetora (PSP). Qualquer área insensível indica sensibilidade protetora alterada.

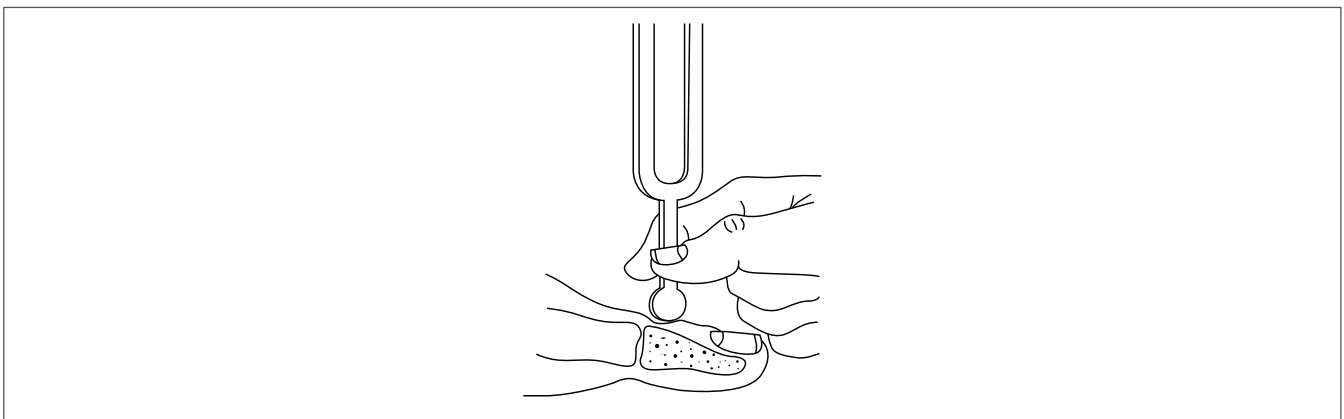
Adaptada de Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético, 2001;<sup>1</sup> Schaper NC *et al.*, 2016;<sup>17</sup> Boulton AJ *et al.*, 2008.<sup>34</sup>

### Diapasão 128 Hz, martelo, pino ou palito

O diapasão 128 Hz testa fibras grossas sensitivas A-beta (A- $\beta$ ) mielinizadas, para avaliação da sensibilidade vibratória, cuja função é de posição segmentar, de equilíbrio.<sup>14,15,34-36</sup>

O martelo testa fibras grossas motoras A-alfa (A- $\alpha$ ) mielinizadas para a avaliação dos reflexos aquileus, uma função

muscular. O palito descartável avalia fibras finas sensitivas (tipo C), para o teste de sensibilidade dolorosa; ou o *pinprick*, percepção da diferença entre uma ponta grossa e outra pontiaguda (por exemplo, um palito japonês).<sup>14,15,35</sup> Com o cabo do diapasão 128 Hz, pode-se testar a sensibilidade à temperatura ao frio, fibra fina delta (D- $\delta$ ) ou quente, fibra C, pouco mielinizadas e sem mielina, respectivamente.



**Figura 6.** O diapasão deve ser aplicado primeiro em uma proeminência óssea (por exemplo, cotovelo, clavícula, esterno, mento) para demonstrar ao paciente a sensação esperada. Usa-se a palavra referida por ele. Depois, aplica-se perpendicularmente e com pressão constante na face dorsal da falange distal do hálux ou de outro dedo do pé se o hálux estiver ausente, com o paciente de olhos fechados. Repete-se a aplicação duas vezes, mas alterna-se com pelo menos uma aplicação “simulada”, na qual o diapasão não está vibrando. O teste será positivo se o paciente responder corretamente a, pelo menos, duas das três aplicações; e negativo se duas das três respostas estiverem incorretas.

Adaptada de Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético, 2001;<sup>1</sup> Schaper NC *et al.*, 2016.<sup>17</sup>

### Bioestesiômetro e neuroestesiômetro

Ambos são instrumentos que quantificam o limiar da sensibilidade vibratória (LSV) mediante a 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,<sup>38</sup> 0 a 100 no neuroestesiômetro). A média de três leituras indica o LSV, e o ponto de corte

de risco de UPD está igual ou acima de 25 V (sensibilidade de 83%; especificidade de 63%).<sup>38</sup> Portanto, o bioestesiômetro e o neuroestesiômetro são testes semiquantitativos, como o monofilamento 10 g, porém com sensibilidade inferior a este, mais recomendado para fins de rastreamento de risco neuropático de UPD, mais prático, menos oneroso e sem requerer fonte elétrica (bioestesiômetro) nem baterias (neuroestesiômetro).<sup>33</sup>

**Quadro 2.** Diagnóstico de polineuropatia diabética e perda de sensibilidade protetora – risco neuropático de ulceração.

	<b>Fibras nervosas mielinizadas grossas</b>	<b>Fibras nervosas mielinizadas finas</b>
<b>Função</b>	Equilíbrio, sensibilidade protetora	Nocicepção, dor, percepção de temperatura quente ou fria
<b>Sintomas*</b>	Dormência, formigamento, equilíbrio alterado (risco de quedas)	Dor: queimação (ardente), choques elétricos, dor lancinante (pontada, facada)
<b>Exames**</b>	- Sensibilidade de vibração: diapasão 128Hz (diminuída/ausente); - Monofilamento de 10 g: ausente (se duas respostas erradas em três aplicações, inclusive uma simulação em qualquer área de teste).	Sensibilidade dolorosa: toque pontiagudo com o palito (diminuída/ausente)

\* Documentar a presença de sintomas para diagnóstico; atentar-se para o fato de que apenas sintomas não caracterizam polineuropatia diabética, sendo necessária a presença de déficit neurológico.

\*\* Documentar a polineuropatia simétrica distal com padrão de distal a proximal.

Observações: diagnóstico de perda de sensibilidade protetora – com o teste de monofilamento 10 g e um ou mais testes neurológicos alterados (diapasão 128 Hz, pino ou palito), que avaliam as sensibilidades vibratória e dolorosa, e o cabo do diapasão 128 Hz, para a avaliação clínica de temperatura, o rastreamento de polineuropatia diabética e a identificação de risco de ulceração neuropática.<sup>14,34,35</sup>

A instrução para uso do monofilamento 10 g está detalhado em Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético (2001),<sup>1</sup> Schaper NC *et al.* (2016)<sup>17</sup> e em [www.iwgdfguidance.org](http://www.iwgdfguidance.org).

Fonte: Pop-Busui R *et al.*, 2017;<sup>14</sup> Boulton AJ *et al.*, 2008.<sup>34</sup>

Todos esses testes foram validados em estudos prospectivos e são aplicados para o diagnóstico clínico de PND em formato de escores,<sup>3,27</sup> ou para o diagnóstico da PSP associado ao monofilamento.<sup>33-36</sup> Segundo o *Guidance* IWGDF 2019, recomenda-se o uso do diapasão 128 Hz na indisponibilidade do estesiômetro. Ele recomenda, ainda, o uso de um teste alternativo – *Ipswich Touch* (teste do toque leve, TTL)<sup>39</sup> – para a identificação de PSP quando não se têm disponíveis o monofilamento de 10 g nem o diapasão 128 Hz. Esse teste é simples, tem uma concordância razoável com o monofilamento de 10 g, mas sua precisão na previsão de UPD ainda não foi estabelecida nem há experiência no Brasil. A SBD, portanto, atualiza as edições anteriores das Diretrizes<sup>36</sup> com base nas recomendações atuais da ADA<sup>14,34,35</sup> e, parcialmente, pelo *Guidance* IWGDF 2019.

### Pressão plantar

A PP pode anteceder os achados clínicos de PND, no entanto a valorização como fator de risco de UPD tem sido demonstrada em estudos prospectivos<sup>18</sup> enfatizando a presença de PND para ocorrer a ulceração.<sup>3</sup>

Existe uma variedade de métodos que avaliam a PP, desde simples plantígrafos sem escala de força (Harris Mat<sup>®</sup>)<sup>39</sup> ou com (Podotrack/PressureStat<sup>®</sup>),<sup>40</sup> validados em relação ao pedobarômetro, os quais, assim como as plataformas e as palmilhas dotadas de sensores, captam, por meio da pisada, a pressão anormal; e o ponto de corte, indicativo de PP elevada, variando conforme os sistemas empregados.<sup>3</sup>

### Ferramentas para a avaliação da doença arterial periférica

Reforçam-se a história e o exame clínico. Inclui a palpação dos pulsos periféricos, artérias tibiais anteriores e tibiais posteriores, sobretudo, ponto-chave da avaliação inicial, não deve excluir DAP, porque estes podem estar presentes mesmo com a doença isquêmica.<sup>41</sup>

As características da DAP associada a DM em relação à DAP sem DM são: afeta pessoas mais jovens, é multisseg-

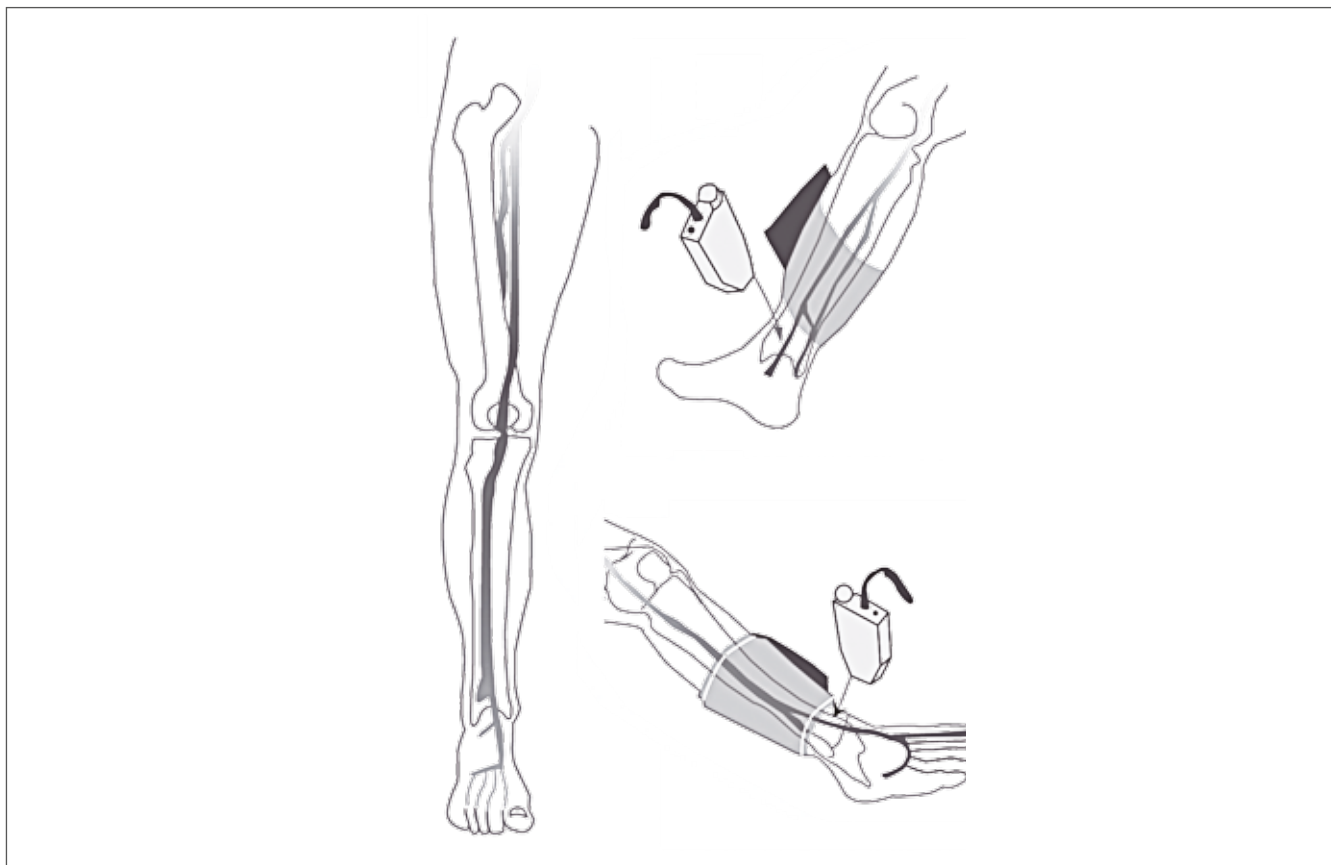
mentar e bilateral, mais distal, com calcificação arterial média mais intensa, formação de colaterais deficiente, progressão mais rápida e maior risco de amputação.<sup>1,17,41</sup> Estima-se que metade dos pacientes com DM tenha DAP,<sup>4</sup> e os sintomas clássicos, que precedem UPD, como claudicação intermitente ou dor em repouso, nem sempre são referidos pela insensibilidade decorrente da PND. Testes diagnósticos são menos confiáveis, pela calcificação da camada média arterial, presença de edema periférico e mesmo de infecção.<sup>25,42,43</sup> O prognóstico de pacientes com DM associado a DAP e UPD que evoluem para amputação é pior do que muitos cânceres – mais de 50% não sobreviverão 5 anos.<sup>44,45</sup>

A avaliação com *Doppler* manual (transdutor 8 a 10 MHz) para determinar o índice tornozelo-braço (ITB) é um método fácil, útil, objetivo e reproduzível para o rastreamento da DAP. O ITB é a relação da maior pressão sistólica das artérias distais de ambos os pés (artérias tibiais posteriores e pediosas) pelo maior valor aferido das artérias braquiais; e os pontos de corte de ITB normal são 0,9 a 1,30, segundo o IWGDF.<sup>25</sup> Recente revisão sistemática do IWGDF verificou sensibilidade e especificidade médias de 63% e 93% para ITB < 0,9, respectivamente; esse nível reduz em 45% a probabilidade de DAP, porém ITB < 0,9 indica maior probabilidade de DAP do que um resultado dentro da variação normal.<sup>25</sup> A Figura 7 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.<sup>46</sup>

Outros métodos diagnósticos não invasivos incluem o índice digital-braço (IDB), que consiste na relação da pressão sistólica máxima do hálux com a da artéria braquial: o ponto de corte  $\geq 0,75$  supera o ITB pela menor limitação para descartar DAP associada à PNSD quando há calcificação da média arterial, assim como o registro trifásico de onda de pulso pedal descarta DAP; a medida da pressão parcial transcutânea de oxigênio (TcPO<sub>2</sub>) > 30 mmHg, que indica bom prognóstico de cicatrização, sendo outro método acurado, embora sejam fatores limitantes o custo e a necessidade de pessoal técnico especializado para o seu manuseio.<sup>25,43</sup>

O *Guidance IWGDF 2019*, na revisão sistemática atualizada,<sup>45</sup> recomenda um único teste para a detecção de DAP em indivíduos com DM, apontando para a necessidade de padronização da investigação. Com base no sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*),<sup>47</sup> 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, a dimensão do efeito e a opinião de especialistas. O Quadro 3 contém as recomendações para o diagnóstico e prognóstico de DAP, com base nas recomendações e revisões sistemáticas publicadas,<sup>25</sup> atualizadas<sup>48</sup> e ainda em versão virtual.



**Figura 7.** Determinação do índice tornozelo-braço: com manguito de pressão, aferem-se as pressões sistólicas bilateralmente das artérias braquiais e das artérias do tornozelo (pediosas/tibiais anteriores e posteriores). A pressão sistólica máxima obtida das artérias do tornozelo é dividida pela maior pressão sistólica das artérias braquiais. O resultado do índice de 0,9 a 1,30 é normal e afasta DAP.<sup>25</sup>

Adaptada de Associação Americana de Diabetes, 2010, com permissão.<sup>46</sup>

**Quadro 3.** Recomendações para diagnóstico e prognóstico de DAP, segundo o sistema GRADE.

Diagnóstico	Grau de recomendação   Qualidade de evidência
Examinar anualmente, com base na história e palpação de pulsos, mesmo sem UPD ativa.	Forte/baixa
Presença de UPD: determinar ITB ou IDB e, se possível, com a avaliação das ondas de fluxo arteriais pelo <i>Doppler</i> manual. DAP é menos provável se ITB 0,9-1,3, IDB $\geq 0,75$ e fluxo arterial trifásico ao <i>Doppler</i> manual.	Forte/baixa
Não há evidência suficiente para recomendar qualquer uma das modalidades dos testes não invasivos anteriores, pois um não supera o outro para detectar DAP.	Forte/baixa
Prognóstico	Grau de recomendação   Qualidade de evidência
Potencial de cicatrização (25% de possibilidade): pressão de perfusão da pele $> 40$ mmHg; IDB $> 30$ mmHg; pressão transcutânea de $O_2$ (TcPO <sub>2</sub> e PtCO <sub>2</sub> ) $\geq 25$ mmHg.	Forte/moderada



Prognóstico	Grau de recomendação   Qualidade de evidência
UPD ativa: se pressão do tornozelo < 50 mmHg, ITB < 0,5, pressão digital < 30 mmHg ou TcPO <sub>2</sub> (PtCO <sub>2</sub> ) < 25 mmHg – sempre indicar exames de imagem com urgência e revascularização (angiotomografia e arteriografia com subtração digital).	Forte/baixa
UPD sem evolução positiva após 4 a 6 semanas de manuseio padrão adequado: realizar exames de imagem, independentemente dos testes prévios e/ou da revascularização.	Forte/baixa
Microangiopatia diabética: não é causa de má cicatrização de UPD. Outras possibilidades devem ser consideradas.	Forte/baixa
Testes para avaliar a anatomia da situação da circulação arterial inferior completa ou dos pulsos distais, visando à revascularização: ecodoppler duplex colorido; angiotomografia computadorizada; ressonância magnética; angiografia com subtração digital (incidência anteroposterior e plano lateral).	Forte/baixa

DAP: doença arterial periférica; ITB: índice tornozelo-braço; IDB: índice digital-braço; TcPO<sub>2</sub>: pressão parcial transcutânea de oxigênio; PtCO<sub>2</sub>:

Adaptado de Hinchliffe RJ *et al.*, 2016;<sup>25</sup> Lipsky BA *et al.*, 2016;<sup>45</sup> Forsythe RO *et al.*, 2016.<sup>48</sup>

## Organização de serviços

Os itens indispensáveis à prevenção de UPD 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 a identificação de indivíduos em risco de ulceração, com exame anual; (3) intervenções para redução do risco de UPD, 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).<sup>1,17</sup>

O treinamento de outros profissionais de saúde, além dos médicos, é crucial para efetuar o rastreamento e diagnóstico de PND e DAP padronizados, visando à identificação do risco de ulceração, o qual deve ser considerado em 60% dos pacientes ainda sem complicações.<sup>49</sup>

O *Guidance* IWGDF 2019 mantém a recomendação do Consenso Internacional sobre Pé Diabético<sup>1,17</sup> com a formação de equipes na comunidade e de ambulatorios ligados a hospitais ou centros especializados, de modo a estabelecer uma rede integrada para o rastreamento e atendimento de pacientes com DM que apresentem problemas nos pés, preferencialmente conduzida por clínicos gerais ou endocrinologistas e enfermeiros. A inserção de outros profissionais e especialistas deverá seguir o nível de complexidade do atendimento proposto (Quadro 4).<sup>1,17</sup>

**Quadro 4.** Níveis de abordagem (atenção à saúde) às pessoas com UPD, para a organização dos serviços em todos os países.

<b>Atenção básica (nível 1, primário)</b>	Médico generalista, enfermeiro capacitado ou enfermeiro especializado em podiatria, * podiatra**.
<b>Média complexidade (nível 2, secundário)</b>	Médico generalista/endocrinologista, enfermeiro capacitado ou enfermeiro especializado em podiatria, * podiatra, ** cirurgião (geral ou ortopedista, cirurgião vascular, intervencionista endovascular, infectologista, colaboração com especialista em calçados – ortesista, protesista).
<b>Alta complexidade (nível 3, terciário)</b>	Mesmas considerações do nível 2; centro clínico especializado em pé diabético, com os vários especialistas atuando em equipe interdisciplinar e como centro de referência e capacitação.

\* Em países sem disponibilidade de podiatras (especialistas em pés com formação superior), a enfermagem capacitada ou especializada é quem conduz os cuidados básicos. Na América Latina, apenas Cuba, Uruguai e Argentina dispõem de curso superior de podologia.

\*\* No Brasil, cursos de Podiatria têm sido inseridos em um enfoque especializado para a enfermagem.

Adaptado de Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético, 2001;<sup>1</sup> Schaper NC *et al.*, 2016.<sup>17</sup>

O êxito da prevenção e do tratamento de complicações das UPD advém de uma organização bem estruturada, sob a perspectiva holística, com a integração das várias disciplinas profissionais, aplicando-se recomendações com base em evidências científicas,<sup>1,17</sup> mantidas no *Guidance* 2019.

No Distrito Federal, o projeto Salvando o Pé Diabético, iniciado em 1992, disseminou-se por várias regiões do Brasil, com treinamentos formais, até 2003, mediante *workshops* patrocinados pelo Ministério da Saúde (MS) e apoiados pela SBD. O modelo, com foco em ação em equipe multiprofissional, rendeu diminuição das amputações em torno de 78% no período de 2000 a 2004, no hospital de referência.<sup>11</sup> Embora vários ambulatorios de pé diabético tenham sido implemen-

tados no Brasil após a capacitação sob a chancela do MS e com o apoio da SBD, o apoio oficial do MS foi descontinuado em 2003, desarticulando a formação de uma rede, não retomada até os dias atuais.<sup>13</sup> Inexiste uma linha de cuidado para todo o país, e essa estratégia é fundamental para a prevenção.<sup>7,10,11,13</sup> Por meio do programa *Step by Step* (Passo a Passo, SbS),<sup>50</sup> inspirado no Salvando o Pé Diabético, do Brasil,<sup>11</sup> uma iniciativa para capacitar líderes nacionais e multiplicar estratégias, a fim de reduzir úlceras e amputações, foi retomada em 2012 com vários países da América Latina, denominado também de SbS,<sup>51</sup> com base nas diretrizes práticas do IWGDF.<sup>1,17</sup> Atualmente, o programa é conduzido pela SBD e ainda não tem aval formal do MS.

Para assegurar a estruturação de um programa de prevenção, além do rastreamento é importante aplicar uma estratificação de risco, que norteará as linhas de cuidados a serem seguidas e estabelecer o nível de assistência para o registro e acompanhamento do paciente. A classificação do

risco, do IWGDF, foi validada em 2001.<sup>52</sup> Alterações foram feitas pela ADA e AACE<sup>34,35</sup> e adotadas pela SBD,<sup>32,36</sup> considerando, ainda, as fichas clínicas do programa Sbs-SBD no Brasil.<sup>51</sup> A versão atual, modificada pelo IWGDF em 2019, é mostrada no Quadro 5.

**Quadro 5.** Classificação do risco, recomendações e acompanhamento periódico, segundo o nível de atenção à saúde (ADA, AACE<sup>34,35</sup> e SBD,<sup>32,36</sup> atualizada segundo o *Guidance* IWGDF 2019).

Categoria	Risco de úlcera	Características	Frequência*
0	Muito baixo	Ausência de PSP e DAP	Anual
1	Baixo	PSP ou DAP	A cada 6 a 12 meses
2	Moderado	PSP ou DAP; PSP e deformidade dos pés ou DAP e deformidade dos pés	A cada 3 a 6 meses
3	Alto	PSP ou DAP e uma ou mais das seguintes - História de úlcera; - História de amputação de membro inferior (menor ou maior); - Doença renal em estágio terminal.	A cada 1 a 3 meses

\* A frequência da triagem baseia-se na opinião de *experts*, pois não há evidência disponível para a determinação desses intervalos.

Adaptado de Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético, 2001;<sup>1</sup> Schaper NC *et al.*, 2016.<sup>17</sup>

O *IWGDF Guidelines on the Prevention and Management of the Diabetic Foot 2019* elaborou seis documentos, com base em evidências científicas, sobre os seguintes tópicos: (1) prevenção de UPD em pessoas com diabetes; (2) calçados e descarga de peso para prevenção e cicatrização de ulceração; (3) diagnóstico, prognóstico e manuseio de DAP em pacientes com DM e UPD; (4) diagnóstico e tratamento de infecções em pés em pessoas com DM; (5) intervenções para a promoção de

cicatrização de UPD crônicas em indivíduos com diabetes; (6) classificação de UPD em pessoas com diabetes. Além das revisões sistemáticas que acompanham o *Guidance*, publicadas em 2016, há um sumário de recomendações com base no sistema GRADE,<sup>48</sup> atualizado e ainda em versão virtual ([www.iwgdf-guidance.org](http://www.iwgdf-guidance.org)). As linhas para a aplicação desses documentos na rotina diária estão disponíveis nas diretrizes práticas do IWGDF,<sup>1,17</sup> e as recomendações atualizadas estão no Quadro 6.

**Quadro 6.** Recomendações para a prevenção de ulcerações em pessoas com diabetes *mellitus*.

Diagnóstico	Grau de recomendação   Qualidade de evidência
O exame anual de pessoas com diabetes deve ser realizado para detectar sinais ou sintomas de perda de sensibilidade protetora e doença arterial periférica, classificar o risco de ulceração e proceder ao seguimento.	Forte/alta
A frequência do seguimento deve ser conduzida de acordo com a gravidade: quanto maior o risco, menor o intervalo de tempo: risco 0, anual; risco 1, a cada 6 a 12 meses; risco 2, a cada 3 a 6 meses; risco 3, a cada 1 a 3 meses.	Forte/alta
Instrua uma pessoa com diabetes em risco 1 a 3 para não andar com os pés descalços, não usar sapatos sem meias ou com chinelos de sola fina, seja em ambientes fechados, seja ao ar livre.	Forte/baixa
Instrua e incentive a pessoa com risco 1 a 3 a inspecionar diariamente os pés e o interior dos calçados; lavar os pés diariamente e secar bem entre os dedos; usar emolientes para lubrificar a pele seca; cortar as unhas dos dedos dos pés de lado a lado; evite usar agentes químicos ou qualquer outra técnica para remover calos ou hiperqueratose.	Forte/baixa
Forneça educação estruturada a uma pessoa com diabetes com risco 1 a 3 sobre o autocuidado adequado dos pés, para prevenir ulceração.	Forte/baixa
Diante de risco 2 (deformidades) ou risco 3 (UPD não plantar cicatrizada), oriente a usar calçado terapêutico (acomodado ao formato do pé) e/ou calçados sob medida, palmilhas personalizadas ou órteses para os dedos dos pés.	Forte/baixa
Prescreva intervenções ortopédicas, como silicone para os dedos dos pés, ou dispositivos ortóticos para reduzir calosidade diante de risco 1 a 3.	Frac/baixa
Pessoas com risco 3 (histórico de UPD) devem receber prescrição de calçados com efeito de alívio da PP. O uso consistente deve ser encorajado.	Forte/moderada
Forneça tratamento adequado para qualquer lesão pré-ulcerativa (por exemplo: calosidade, unhas encravadas, micose) para prevenir UPD, diante de risco 1 a 3.	Forte/baixa

Diagnóstico	Grau de recomendação   Qualidade de evidência
Oriente pessoas com risco 1 ou 2 para realizar exercícios para os pés visando a ganho de mobilidade (melhora da amplitude de movimentos do pé e tornozelo), redução de risco de UPD e melhora de sintomas neuropáticos.	Fraco/moderada
Oriente pessoas com risco 1 ou 2 a aumentar a atividade física diária, como caminhada (por exemplo, 1.000 passos/dia), além de usar calçado apropriado durante atividades de suporte de peso e monitorar frequentemente a pele.	Fraco/baixa
Forneça cuidados integrados diante do risco 3, para evitar recidiva da UPD: atenção especializada com os pés, calçados adequados e educação estruturada sobre o autocuidado. Reavalie a necessidade de reforçar a orientação a cada 1 a 3 meses.	Forte/baixa

A implementação das diretrizes práticas do IWGDF<sup>1,17</sup> deve ser ajustada à realidade local,<sup>11,13</sup> levando-se em conta as diferenças regionais em todos os seus aspectos<sup>7</sup> e a situação socioeconômica.<sup>10,13</sup> Recomendações sobre diagnóstico pre-

coce dos fatores de risco de UPD e seguimento encontram-se no Quadro 7, classificadas em graus A, B, C e D, com base nas indicações mais recentes da ADA (2019)<sup>35</sup> e NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*).<sup>53</sup>

**Quadro 7.** Recomendações sobre o diagnóstico precoce dos fatores de risco de úlcera do pé diabético e seguimento.

Recomendações	Grau de evidência
Realize uma avaliação anual para identificar fatores de risco de ulceração e amputação.	B
Rastreie pessoas com DM1 após 5 anos de doença e com DM2 ao diagnóstico.	B
Verifique histórico de UPD, amputação, pé de Charcot, angioplastia ou cirurgia vascular, tabagismo, retinopatia e doença renal, sintomas de PND (dor, queimação, dormência) e de DAP (fadiga nos pés e nas pernas, claudicação).	B
O exame clínico deve incluir: inspeção da pele, presença de deformidades, testes neurológicos para identificar PND (dor – fibra fina C, palito pontiagudo; ou temperatura ao frio – fibra fina delta; e quente – fibra fina C, ambas com o cabo do diapasão 128 Hz; vibração – fibra grossa beta – diapasão 128 Hz) e palpação dos pulsos distais (tibiais anteriores e posteriores).	B
Todos os pacientes devem ser testados com o monofilamento de 10 g anualmente, para avaliação do risco neuropático de ulceração.	B
Todos os pacientes devem ser testados com o monofilamento de 10 g anualmente, para avaliação do risco neuropático de ulceração e outro teste (palito, temperatura ou vibração) para determinar a perda de sensibilidade protetora plantar.	B
Pacientes com sintomas de fadiga nas pernas ou claudicação intermitente ou mesmo sem sintomas ou com pulsos diminuídos e aqueles com idade acima de 50 anos devem receber avaliação vascular com tomada para ITB ou encaminhamento para vascular, para outro exame apropriado.	C
Pacientes de alto risco (pé de Charcot, histórico de UPD ou amputação, em tratamento dialítico) devem ser avaliados e seguidos por uma equipe multidisciplinar.	B
Todos os pacientes com DM devem receber orientação para cuidados preventivos com os pés.	B
Pacientes com polineuropatia simétrica distal e deformidades, histórico de UPD ou amputação devem ser encaminhados para uso de sapato adequado ou customizado.	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; E: opinião de especialistas.

## Tratamento da ulceração

Como conduta inicial, deve-se classificar a lesão (neuropática, neuroisquêmica ou isquêmica) conforme história e exame clínico.<sup>1,17</sup> O passo seguinte consiste em efetuar o diagnóstico clínico de infecção, com base na presença de sinais ou sintomas locais ou sistêmicos de inflamação. Para avaliar a gravidade da infecção, devem-se usar classificações validadas, como a da IDSA (*Infectious Disease Society of America*),<sup>45</sup> referendada pelo *Guidance IWGDF 2019*, pelas diretrizes da SBD 2017-2018,<sup>36</sup> como mostra de modo resumido o Quadro 8.

O manuseio para o diagnóstico da complicação de uma infecção profunda, que acomete o osso, resultando em osteomielite presente em 58% dos casos,<sup>6,43</sup> especialmente em UPD crônica que não cicatriza, apesar de cuidados adequados e descartada DAP, inclui a sondagem óssea após limpeza da úlcera<sup>43,45</sup> (que será positiva se houver toque do osso com um estilete de metal estéril). A radiografia simples do pé deve ser o exame de imagem inicial além dos marcadores inflamatórios, como velocidade de hemossedimentação (VHS > 70 mm) e proteína C reativa (PCR), as quais, se elevadas, contribuem para o diagnóstico.<sup>45</sup>

**Quadro 8.** Diagnóstico e estadiamento da gravidade da infecção, segundo o IDSA e IWGDF (2010-2015-2019).

Manifestação	Grau	PEDIS
Úlcera sem inflamação ou secreção	Infecção ausente	1
Dois ou mais sinais de inflamação, celulite < 2 cm, infecção limitada à pele e subcutâneo	Leve – 35%	2
Celulite > 2 cm, comprometimento de fáscia, tendões, articulações, osso ou abscesso profundo	Moderada – 30 a 60%	3
Infecção extensa com sinais clínicos de síndrome da resposta inflamatória sistêmica	Grave – 5 a 25%	4

Para maiores detalhes, consulte Lipsky BA *et al.*, 2016,<sup>45</sup> Diretrizes Brasileiras para o Tratamento das Infecções em Úlceras Neuropáticas (2010)<sup>54</sup> e a seção sobre *Diabetic Foot Infection* do *Guidance* 2019.

Adaptado de Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético, 2001;<sup>1</sup> Schaper NC *et al.*, 2016;<sup>17</sup> Lipsky BA *et al.*, 2016.<sup>45</sup>

Se houver dúvida, prossegue-se à investigação com ressonância nuclear magnética (RNM) ou cintilografia com leucócitos marcados PET-CT (*18F-FDG-positron emission tomography/computed tomography*). Dois testes positivos são fortemente preditivos. A biópsia óssea, quando possível, deve ser feita na permanência de dúvidas, em situações que requerem a identificação do patógeno e a confirmação diagnóstica para selecionar o tratamento, haja vista ser esse o padrão-ouro no diagnóstico da osteomielite; o material é enviado para cultura e exame histológico.<sup>45</sup> A coleta de qualquer material para identificar germes causadores de infecção na UPD não deve ser feita usando *swab*. Coleta-se material por curetagem do fundo da úlcera ou fragmento de tecido.

A antibioticoterapia (ATB) inicial deve ser empírica e baseada no germe provável. Deve-se fazer sempre cobertura para germes Gram positivos (estafilococos e estreptococos), e infecções graves requerem antibióticos de largo espectro, com cobertura para Gram negativos e anaeróbios. Se disponível, a rotina do serviço deve ser seguida para basear a escolha 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, hospitais, clínicas de diálise, instituições de longa permanência para idosos, penitenciárias etc.).<sup>54</sup> Não há ainda consenso sobre a duração da ATB de UPD.<sup>45,54</sup> Para fins práticos, algumas recomendações são apresentadas no Quadro 9.<sup>45</sup>

**Quadro 9.** Recomendação para fins práticos

Diagnóstico	Grau de recomendação   Qualidade de evidência
ATB se há infecção cutânea ou de tecidos moles por 1 a 2 semanas.	Forte/alta
O tratamento pode se estender por até 3 a 4 semanas se a infecção é extensa e a resolução é lenta ou se há DAP associada.	Fraca/baixa
Se a infecção não é controlada após 4 semanas, com tratamento-padrão, reavaliação deve ser feita para rever o diagnóstico ou outro tratamento.	Forte/baixa
Trate osteomielite com ATB até 6 semanas. Se não houver melhora em 2 a 4 semanas, a biópsia óssea para cultura, ressecção óssea ou outra ATB deverá ser considerada.	Forte/moderada
Câmara hiperbárica ou terapia com oxigênio tópico não deve ser a escolha para tratar infecção.	Fraca/baixa
Tratamento adjunto com fatores estimuladores de granulócitos, mel, larvas (terapia bacteriofágica) ou terapia com pressão negativa não devem ser usados dirigidos especificamente para tratar infecção.	Fraca/baixa
Infecção moderada (extensa/profunda) grau 2 ou grave/grau 3: iniciar ATB empírica, parenteral e de largo espectro, visando a bactérias comuns Gram positivas e Gram negativas, incluindo obrigatoriamente anaeróbios. A ATB deve ser alterada com base na resposta clínica, cultura e sensibilidade.	Fraca/baixa

Adaptado de Lipsky BA *et al.*, 2016.<sup>45</sup>

Deve-se considerar investigação vascular se a UPD não evoluir após 4 a 6 semanas de tratamento-padrão, independente dos testes prévios, com o intuito de restabelecer uma perfusão adequada.<sup>25,48</sup>

Durante a internação hospitalar e o seguimento ambulatorial, é preciso oferecer ao paciente descarga do peso (*offloading*), segundo as condições de mobilidade. Para UPD neuropática e não isquêmica, sem infecção, dispositivos não removíveis são a primeira opção, e o gesso de contato total é, ainda, o padrão-ouro.<sup>4,55</sup> Na impossibilidade, a descarga com bota removível assegura a proteção adequada do pé,<sup>56</sup> alertando-se para o risco de queda pela presença de PND.<sup>14</sup> Quando não disponível ou não indicadas as opções anteriores, recomendam-se dispositivos removíveis na altura do tornozelo. Após a cicatrização, para prevenção de reulceração, estimula-se o uso de calçados terapêuticos com palmilhas adaptadas.<sup>4,57</sup>

Estima-se que 40% dos pacientes com histórico de UPD apresentem recidiva em 1 ano; 60%, em 2 anos; 65% em até 5 anos.<sup>4</sup> Assim, é importante estimular a adesão do paciente por meio de processo educativo, motivar o autocuidado e consultas/visitas regulares para avaliação por equipe especializada.<sup>17</sup>

## Anexo | Calçados

### Recomendações sobre calçados para pacientes com diabetes

O Departamento de Pé Diabético da SBD coordenou, em 2006, com vários especialistas das áreas de PND e pé diabético

co (Ana Ravazzani, Candida Parisi, Domingos Malerbi, Geisa Macedo, Helena Schmid, Hermelinda Pedrosa, Karla Rezen-de e Maria Regina Calsolari), a elaboração de recomendações relativas a um calçado confeccionado para uso por pacientes com DM. Esse anexo, atualizado, contempla os pontos considerados essenciais do tema.

Inexiste um consenso sobre calçados adequados, embora várias recomendações já estejam disponíveis em documentos científicos, inclusive em versões prévias do IWGDF.<sup>57,58</sup> A seleção de calçados a pacientes com diabetes é considerada uma prescrição, portanto deve envolver critérios clínicos e confecção conforme 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.

Os fatores biomecânicos do corpo humano manifestam-se como força, pressão, impacto e vibrações, fatores que se propagam pela cadeia cinética do corpo, composta por ossos, músculos, ligamentos, cartilagens etc. A biomecânica e a confecção dos calçados terapêuticos devem respeitar alguns princípios básicos de modelagem e fabricação, descritos a seguir, para a proteção dos pés dos pacientes com diabetes e/ou insensíveis, segundo as Normas da ABNT pela IBTeC (Instituto Brasileiro de Tecnologia do Couro, Calçado e Artefatos):

- Massa do calçado: NBR 14835;
- Distribuição de PP: NBR 14836;
- Solado: NBR 14840;
- Temperatura interna: NBR 14837;
- Comportamento da FRS: NBR 14838;
- Ângulo de pronação do calcâneo: NBR 14839;
- Níveis de percepção ao calce: NBR 14834.

## Critérios globais mínimos para prevenção e tratamento dos pés das pessoas com diabetes com insensibilidade | calçados terapêuticos e palmilhas sob medida

1. Peso:  $\leq 400$  g – (máximo 480 g).
2. Parte anterior (caixa dos dedos): mínimo de 22 mm de altura com biqueira para a proteção de traumas externos, ampla e com altura e largura suficientes para acomodar os dedos e suas deformidades.
3. Parte externa: cabedal em couro natural macio – espessura resistente com ou sem material flexível (fibras de elastômeros) que se adapte às deformidades dos pés ou edemas, sendo respirável ao meio ambiente.
4. Forração interna: ausência de costuras internas em couro de carneiro ou vacum aceitável, microfibra antialérgica, respirável e lavável, passível de absorção de umidade.
5. Lingueta: almofadada e prolongada em couro ou material flexível.
6. Gáspea: complacente com opções de materiais em couro ou material flexível (fibras de elastômero) para adaptação do dorso dos pés.
7. Contraforte: rígido no retropé para alinhamento e controle da articulação subtalar.

8. Colarinho: almofadado e macio.

9. Fechamento do cabedal: em velcro ou cadarço flexível com ou sem ilhoses, para melhor adaptação.

10. Palmilha de conforto: removível, se possível, com absorção de impacto e memória celular.

11. Entressola: palmilhado com fibras de densidades variáveis, que proporcione rigidez para a estabilidade do cabedal e rolamento da marcha.

12. Solado: não flexível, do tipo mata-borrão (*rocker* rígido ou semirrígido), com absorção de impacto e antiderrapante; resistente e de alta durabilidade (que não deforma em pouco tempo de uso), com espessura em retropé de cerca de 2 cm e antepé de 0,5 a 1 cm.

13. Para pés com deformidades acentuadas, amputações parciais e/ou pé de Charcot: os calçados devem ser confeccionados conforme modelagem em gesso com ou sem carga, respeitando em sua confecção os critérios acima, altura para alinhamento 1/2 cano ou cano alto; sempre com palmilha e/ou órtese sob medida adaptada conforme a necessidade do usuário.

14. Palmilhas sob medida: confeccionadas com material leve, lavável, antialérgico, antibacteriano, termo conformável, com densidades e materiais diferenciados por camada, conforme o peso do usuário sob molde de espuma/gesso. Devem ser compostas, idealmente, por três camadas:

- 1ª camada: base em material semirrígido e/ou rígido;
- 2ª camada: material de absorção de impacto, preferencialmente com memória;
- 3ª camada: cobertura (forração) com material de termo conformável, lavável, antialérgico e antibacteriano em baixa densidade, que evite forças de cisalhamento e atritos indesejáveis.

As órteses plantares (palmilhas) devem promover o alívio de pressão na região selecionada, podendo ser adaptadas em sandálias de cicatrização com solado basculante prolongado, órteses imobilizadoras ou calçados terapêuticos. A fim de facilitar a aquisição de calçados para pessoas com diabetes e risco ou história de UPD ou de amputação (risco 3), que apresente PSP e/ou DAP e/ou deformidades (riscos 1 e 2), a SBD sugere as seguintes descrições com base nas normas técnicas descritas anteriormente.

### Calçados terapêuticos para pés neuropáticos

- Calçados confeccionados em couro;
- Hiperprofundos, que acomodem as deformidades dos dedos;
- Gáspea em couro ou material flexível;
- Fechamento em velcro ou cadarço;
- Solado leve, antiderrapante, não flexível, tipo *rocker*, que absorva o impacto;
- Forração em couro e sem costura;
- Lingueta e colarinho macio, com contraforte rígido e palmilhas removíveis, podendo ser confeccionada sob medida termo conformável.

### Agradecimento

A SBD contou com a importante colaboração, na revisão do adendo informativo do anexo sobre calçados, do Ft.



José Marcelo Carvalho, bacharel em Fisioterapia pela PU-C-Campinas, com especialização e pós-graduação pela Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), e membro da ISPO

(*International Society for Prosthetics and Orthotics*), com formação em Maitland, Cyriax, Universidade Dom Bosco – El Salvador.

## Referências bibliográficas

- 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.
- Unwin N. The diabetic foot in the developing world. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(Suppl 1):S31-3.
- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005;293(2):217-28.
- Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367-75.
- Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputations: basis for prevention. *Diabetes Care.* 1990;13(5):513-21.
- Schaper NC. Lessons from Eurodiale. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(Suppl 1):21-6.
- 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.
- Parisi MC, Moura Neto A, Menezes FH, Gomes MB, Teixeira RM, Oiveira JEP, et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: The BRAZUPA study. *Diabetol Metab Syndr.* 2016(8):1-8:25.
- Ragnarson T, Apelqvist J. Health economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis.* 2004;39(Suppl 2):S132-9.
- Toscano CM, Sugita TH, Rosa MCM, Pedrosa HC, Rosa RDS, Bahia LR. Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(1).
- 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.
- International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas - 8th edition. Bruxelas: International Diabetes Federation; 1996. [acesso em 2018 dez. 19]. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- 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.
- Pop-Busui R, Boulton AJM, 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.
- 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.
- Tapp R, Shaw J. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Tesfaye S, Boulton AJ, editores. *Diabetic neuropathy.* Oxford: Oxford Diabetes Library; 2009. p. 1-8.
- Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K.; International Working Group on the Diabetic Foot. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(Suppl 1):7-15.
- 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.
- van Schie CH. Neuropathy: mobility and quality of life. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(Suppl 1):S45-51.
- Schaper NC, Huijberts M, Pickwell K. Neurovascular control and neurogenic inflammation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(Suppl 1):S40-4.
- 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.
- 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.
- 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.
- Jude ED, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes: a review. *Diabet Med.* 2010;27(1):4-14.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: a nationwide multicenter study in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(1):63-70.

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 12 ago. 2019]. 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. 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.
35. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S124-S138.
36. Oliveira JEP, Montenegro Jr. RMM, Vencio S, editores. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad Editora Científica; 2017. p. 284-98.
37. Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10 g-monofilaments. *Diabetes Care*. 2000;23(7):984-8.
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. Rayman G, Vas PR, Baker N, Taylor CG Jr, Gooday C, Alder AI, et al. The Ipswich Touch Test.: a simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care* 2011;34(7):1517-8.
40. 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.
41. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):659-68.
42. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Fendiss 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.
43. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25.
44. Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, Van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabetic Medicine*. 2018;35:1297-9.
45. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggie M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Suppl 1):45-74.
46. 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.
47. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
48. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diab Metab Res Rev*. 2016.
49. Young RJ. The organization of diabetic foot care: evidence-based recommendations. In: Boulton AJ, Cavanagh PR, Rayman G, editores. *The foot in diabetes*. 4. ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2006. p. 398-403.
50. 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.
51. 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.
52. Peters EJ, Lavery LA. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1442-7.
53. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetic foot problems: inpatient management of diabetic foot problems. Clinical guidelines CG119 [Internet]. Londres; 2011 [atualizado por NICE guideline NG19]. [acesso em 2017 set. 28]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG119>
54. Diretrizes Brasileiras para o Tratamento das Infecções em Úlceras Neuropáticas. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(1):1-76.
55. 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.
56. 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.
57. Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, Lewis JE, Caravaggi CF, Cavanagh PR, International Working Group on the Diabetic Foot. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Suppl 1):99-118.

# Lipodistrofias

## Introdução

As lipodistrofias são doenças relativamente raras, subdiagnosticadas e muitas vezes confundidas com diabetes tipo 2 (DM2) devido à resistência insulínica. São um grupo heterogêneo de enfermidades do tecido adiposo, caracterizadas por perda seletiva e de extensão variável dos depósitos de gordura corporal, associadas a resistência à insulina e suas comorbidades, como diabetes *mellitus* (DM), hipertrigliceridemia, esteatose hepática, síndrome dos ovários policísticos (SOP), acantose *nigricans* e hipertensão arterial.<sup>1</sup>

Apesar de evoluírem frequentemente com diabetes, diferem do DM2 por apresentarem resistência insulínica usualmente mais severa, bem como por terem um início de doença mais precoce (formas congênicas). São classificadas de acordo com a extensão da perda de gordura e a idade de surgimento das manifestações clínicas; quanto à herança, mais recentemente a partir da identificação de bases moleculares.<sup>1,2</sup> Podem ser divididas, didaticamente, conforme a extensão da ausência de gordura (parcial

ou generalizada) e a aquisição da doença (congénita ou adquirida).

Não abordaremos neste capítulo as lipodistrofias localizadas, como aquelas causadas pelo uso inadequado de insulinas. Os quatro principais tipos de lipodistrofias são conhecidos pelos seus epônimos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Classificação das lipodistrofias.

	Congênita	Adquirida
Generalizada	Berardinelli-Seip	Lawrence
Parcial	Dunnigan	Barraquer-Simon

## Lipodistrofias parciais

Nas lipodistrofias parciais, a perda de gordura acomete principalmente as extremidades e o tronco, só as extremidades ou, mais raramente, pode comprometer áreas limitadas do corpo.<sup>1,3</sup> A classificação das lipodistrofias parciais está descrita na Tabela 2.

**Tabela 2.** Classificação das lipodistrofias parciais.

Lipodistrofias parciais herdadas (genéticas)
- Lipodistrofia parcial familiar:
· Variante Dunnigan;
· Variante Köbberling;
· Associada a mutações no <i>PPARG</i> ;
· Associada a mutações no <i>PLIN1</i> ;
· Associada a mutações no <i>AKT2</i> ;
· Associada a mutações no <i>CIDEA</i> .
- Lipodistrofia associada à displasia mandibuloacral:
· Lipodistrofia parcial (tipo A);
· Lipodistrofia generalizada (tipo B).
- Síndrome MDP;
- Síndromes autoinflamatórias associadas à lipodistrofia;
- Síndrome SHORT;
- Síndromes progeroides:
· Síndrome progeroide neonatal de Wiedemann-Rautenstrauch;
· Progeria de Hutchinson-Gilford;
· Síndrome progeroide atípica.
- Outros tipos.

### Lipodistrofias parciais adquiridas

- Lipodistrofia parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simon);
- Lipodistrofia relacionada ao HIV;
- Lipodistrofia relacionada ao hipercortisolismo (síndrome de Cushing);
- Lipodistrofias localizadas.

## Lipodistrofias parciais herdadas

As lipodistrofias de origem genética podem ser herdadas de forma autossômica dominante ou recessiva. Dentre as formas parciais, a mais comum é a lipodistrofia parcial familiar. As demais formas são extremamente raras.

### Lipodistrofia parcial familiar

A lipodistrofia parcial familiar (LPF) é uma lipodistrofia herdada com transmissão predominantemente autossômica dominante, caracterizada por perda de tecido adiposo em membros e tronco e acúmulo progressivo de gordura nas regiões cervical, facial e intra-abdominal. Manifesta-se durante a infância ou, mais classicamente, durante ou após a puberdade. Descrita primeiramente por Dunnigan em 1974<sup>4</sup> e Köbberling em 1975,<sup>5</sup> cursa com dislipidemia e resistência à insulina em graus variados, com diabetes (DM) na vida adulta, hipertensão arterial, hipertrofia muscular em membros, flebomegalia e SOP. Alguns pacientes podem apresentar miopatia, cardiomiopatia e distúrbios de condução elétrica, sugerindo uma “síndrome distrófica multissistêmica”.<sup>2,4,5</sup>

São descritos cinco subtipos principais de LPF com base genética conhecida, porém vale ressaltar que há pacientes com fenótipo de LPF que não apresentam mutação em nenhum dos genes descritos, levando a crer que há outros *loci* gênicos a serem identificados.<sup>3</sup>

A LPF tipo 1 (variante Köbberling) é menos comum que a do tipo 2 e foi relatada em apenas duas famílias e quatro casos esporádicos. A idade de início da lipodistrofia, a base genética e o modo de herança não são claros. Os indivíduos acometidos têm perda de tecido adiposo limitada às extremidades, com quantidade normal de gordura na região da face, associada ou não a acúmulo na área do tronco.<sup>6</sup>

A LPF tipo 2 (variante Dunnigan) é a forma mais comum e mais estudada de LPF, com cerca de 300 casos descritos. Ocorre por mutações no gene *LMNA*, no cromossomo 1q21-22, que codifica as lâminas A e C, componentes da lâmina nuclear, localizada entre a membrana nuclear interna e a cromatina. É provável que as mutações afetem a função nuclear e resultem na morte celular prematura dos adipócitos, causando, assim, lipodistrofia. A maior parte dos casos (75%) deve-se a mutações no códon 482, com a substituição de arginina por glutamina, leucina ou triptofano. Raros casos de mutações no éxon 1 apresentam cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva prematura, além de arritmias cardíacas, podendo necessitar de transplante cardíaco. Diversas outras doenças são causadas por mutações nas lâminas, chamadas em grupo de laminopatias, como a progeria de Hutchinson-Gilford, displasia

mandibuloacral, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, entre outras.<sup>2,6</sup>

A LPF tipo 3 é causada por mutações no gene *PPARG*, localizado no cromossomo 3p25, que codifica o *PPAR $\gamma$*  (*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ), um fator de transcrição nuclear altamente expresso no tecido adiposo que é peça-chave na diferenciação dos adipócitos. O *PPAR $\gamma$*  executa suas ações através da formação de um heterodímero com o receptor X do ácido retinoico (RXR). Assim, mutações no *PPARG* resultam em defeito na diferenciação adipocitária e, conseqüentemente, lipodistrofia, apresentando perda de gordura subcutânea de forma mais proeminente na parte distal das extremidades (panturrilha e antebraço) do que nas coxas e nos braços. Há aproximadamente 30 casos descritos na literatura.<sup>6,7</sup>

A LPF tipo 4 se origina de mutações no gene *PLIN1*, identificado no cromossomo 15q26, que codifica a perilipina 1, proteína de revestimento mais abundante nas gotículas lipídicas dos adipócitos. Ela é essencial à formação e maturação dessas gotículas, ao armazenamento de triglicérides e à liberação de ácidos graxos livres a partir das gotículas. A proteína defeituosa produz coativação constitutiva da lipase de triglicérides do tecido adiposo e aumento da lipólise basal, além de resultar em adipócitos de tamanho reduzido e fibrose do tecido adiposo, com aumento da infiltração de macrófagos. Há seis casos descritos em três famílias distintas, com hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e esteatose hepática, além de lipodistrofia mais marcante nos membros inferiores e depósitos gluteofemorais (nádegas).<sup>8</sup>

A LPF tipo 5 ocorre por mutação no gene *AKT2*, que fica no cromossomo 19q13.2 e codifica a proteína *AKT2*, também conhecida como proteína quinase B. Esse gene é predominantemente expresso em tecidos sensíveis à insulina e está envolvido na sinalização pós-receptor de insulina. A perda de tecido adiposo pode ser decorrente da perda da diferenciação dos adipócitos ou sinalização pós-receptor de insulina disfuncional. Foram relatados quatro indivíduos da mesma família com resistência à insulina e DM, que apresentaram mutação *missense* heterozigótica no *AKT2* (p.Arg274His).<sup>6</sup>

Há apenas um relato de LPF com herança autossômica recessiva. Trata-se de paciente com mutação homozigótica no gene *CIDEA* (*cell death-inducing DNA fragmentation factor a-like effector c*), que codifica a proteína homônima. Esse gene é altamente expresso em adipócitos durante sua diferenciação, e a proteína é importante na fusão das pequenas gotículas lipídicas para a formação de uma gotícula maior. O estudo histopatológico do tecido adiposo do paciente afetado mostrou pequenas gotículas multiloculares.<sup>8</sup>



## Lipodistrofia associada à displasia mandibuloacral

A DMA (displasia mandibuloacral) é uma síndrome rara, autossômica recessiva, caracterizada por hipoplasia de mandíbula e clavículas, acro-osteólise de falanges distais, atraso no fechamento das suturas cranianas, baixa estatura e alterações faciais típicas. Os pacientes também apresentam “características progeroides”, como “fácies de passarinho”, voz aguda, atrofia da pele, alopecia e displasia ungueal, além de lipodistrofia e resistência à insulina com suas complicações (diabetes e dislipidemia). A perda de gordura nesses pacientes pode ser parcial, acometendo as extremidades (tipo A), ou generalizada, envolvendo a face, o tronco e os membros (tipo B).<sup>6,9</sup>

A DMA tipo A, forma mais encontrada (cerca de 30 casos relatados), é causada por mutações no gene *LMNA* (o mesmo gene envolvido na LPF variante Dunnigan), afetando os éxons 8 a 10. Os sujeitos acometidos podem apresentar manifestações progeroides severas e mortalidade prematura.<sup>8,9</sup>

A DMA tipo B ocorre por mutações no gene *ZMPSTE24*, que codifica a zinco-metaloproteinase envolvida na proteólise pós-translacional da prelamina A. Sugere-se que o acúmulo de prelamina A e/ou a falta de lâmina A madura nas células seja o mecanismo subjacente. Os pacientes descritos são em sua maioria crianças e apresentam prematuridade, defeitos esqueléticos precoces incluindo acro-osteólise, aparência progeroide e nódulos subcutâneos calcificados sobre as falanges, sem relato de diabetes entre elas.<sup>8,9</sup>

Assim como na LPF, há pacientes com fenótipo de DMA que não apresentam mutações nos genes já descritos, indicando a possibilidade de novos *loci* envolvidos.

## Lipodistrofias parciais adquiridas

As lipodistrofias parciais adquiridas (LPA) são as que surgem no decorrer na vida (não congênitas), sem evidência de hereditariedade e sem apresentar mutações nos genes atualmente associados à lipodistrofia. São causadas por medicamentos, doenças agudas, distúrbios autoimunes e outros mecanismos ainda desconhecidos. As características clínicas e as alterações metabólicas são semelhantes às descritas nas formas herdadas.<sup>6</sup>

### Lipodistrofia parcial adquirida não HIV

A forma mais conhecida de LPA não HIV é a síndrome de Barraquer-Simons. Nessa síndrome, os indivíduos iniciam a perda de gordura corporal, na maioria das vezes, antes dos 15 anos de idade, com progressão simétrica, gradual e cefalocaudal, poupando a gordura subcutânea abdominal e de membros inferiores, resultando no acúmulo de tecido adiposo subcutâneo na parte inferior do corpo (perda de gordura oposta à LPF tipo Dunnigan). Predomina em mulheres, e em geral não há complicações metabólicas (corroborando o papel metabolicamente benéfico da adiposidade periférica inferior, em comparação à adiposidade visceral), porém parte pode desenvolver DM (cerca de 10%), glomerulonefrite membranoproliferativa e drusas (acúmulo de material extracelular

amarelo ou branco nos olhos). Nos pacientes com doença renal, a perda de gordura inicia-se mais precocemente.<sup>2,6</sup>

Existem evidências indicativas de possível etiologia autoimune na destruição dos adipócitos, pois a maior parte dos pacientes apresenta níveis séricos reduzidos de complemento (C3) e presença do fator nefrítico C3, um autoanticorpo que bloqueia a degradação da enzima C3 convertase. Um grupo de pesquisadores identificou alterações heterozigotas no gene *LMNB2*, que codifica a lâmina B2, porém esses achados ainda não foram confirmados como fator etiológico da LPA.<sup>6</sup>

## Lipodistrofia associada ao HIV

A lipodistrofia associada à infecção pelo HIV é a forma de lipodistrofia mais prevalente na atualidade, afetando até 50% dos soropositivos, com igual proporção entre homens e mulheres. A perda de gordura é parcial, sendo gradual e envolvendo a face, os membros superiores e inferiores e as nádegas. Pode ocorrer acúmulo de gordura em região 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.<sup>6,8,10</sup>

Os inibidores de protease (IP) de primeira geração (nelfinavir e indinavir) causam lipodistrofia por inibir a diferenciação dos adipócitos, induzir a resistência à insulina e aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos e macrófagos infiltrados no tecido adiposo. Alguns IP 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. Os IP também induzem hipertrofia da gordura visceral e distúrbios no metabolismo dos lipídios (com aumento da produção hepática de VLDL) e dos carboidratos.<sup>6,10</sup>

Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), em particular as moléculas de primeira geração (estavudina e zidovudina), que são análogos da timidina, 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, resultando na diminuição da secreção de adiponectina e no aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para o envelhecimento celular prematuro e a apoptose de adipócitos. Pode haver efeito danoso sinérgico na presença de IP. Os ITRN de segunda geração (tenofovir) não causam esses efeitos.<sup>6,10</sup>

Com a substituição da terapia antirretroviral por drogas menos associadas à lipodistrofia, ocorre uma redução do processo inflamatório no tecido adiposo, porém os impactos negativos sobre a função adipocitária persistem e não há reversão da lipodistrofia.<sup>6,8</sup>



A própria infecção pelo HIV também pode contribuir para a lipodistrofia. A infecção dos adipócitos e dos macrófagos (considerados reservatórios de replicação viral), presentes no tecido adiposo pelo vírus, 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 indução de resistência à insulina.<sup>6,10</sup>

Atualmente, devido ao início cada vez mais precoce da terapia antirretroviral, levando a uma redução efetiva da replicação viral sistêmica, e à utilização de novas drogas com menor toxicidade metabólica, a ocorrência do fenótipo lipodistrófico nos pacientes infectados pelo HIV vem diminuindo. Além disso, os pacientes afetados podem dispor de procedimentos estéticos para reduzir o impacto negativo da lipodistrofia sobre a autoimagem.<sup>10</sup>

## Diagnóstico das lipodistrofias parciais

As lipodistrofias parciais devem ser suspeitadas em casos de indivíduos jovens com manifestações da síndrome metabólica (DM, hipertrigliceridemia grave, hepatomegalia, esteatose hepática, acantose *nigricans*), na ausência de obesidade. Frente a um caso suspeito, deve-se questionar cuidadosamente sobre a idade de surgimento das manifestações, a forma de progressão e outras características associadas, presença de comorbidades, uso de medicações, história familiar detalhada, incluindo a história de consanguinidade para compreender o modo de herança. Exame físico detalhado deve ser feito para evidenciar os sítios de perda de gordura e buscar a presença de proeminência muscular e flebomegalia.<sup>3,6</sup>

Exames complementares devem ser realizados para avaliação das complicações metabólicas e presença de autoimunidade, se for o caso. Exames de imagem, como ultrassonografia, podem auxiliar na avaliação de organomegalias. Para a avaliação clínica da distribuição de gordura corporal e os sítios de preservação de tecido adiposo, podem ser utilizados a densitometria (DXA) ou RNM de corpo inteiro, alguns tipos de bioimpedância e as medidas de dobras cutâneas. *Holter*, ecocardiograma e teste de estresse devem ser realizados para pacientes com suspeita de cardiomiopatia ou doença coronariana. Para os casos suspeitos de lipodistrofias herdadas, testes moleculares devem ser feitos conforme a suspeita clínica.<sup>3,6</sup>

O diagnóstico diferencial envolve síndromes de resistência à insulina por alterações no receptor de insulina (leprechaunismo, síndromes de resistência à insulina do tipo A e B) e a síndrome de Cushing.<sup>3,6</sup>

## Tratamento das lipodistrofias parciais

O tratamento das lipodistrofias parciais baseia-se no controle das complicações metabólicas e em procedimentos estéticos para melhorar a autoimagem, quando indicado. A abordagem deve ser individualizada de acordo com as manifestações específicas de cada uma das diferentes formas de lipodistrofia.<sup>3,6</sup>

Todos os pacientes são aconselhados a manter um estilo de vida saudável, incluindo dieta balanceada com teor reduzido de gorduras. Na infância, o aporte nutricional deve ser suficiente para suprir a demanda energética, garantindo crescimento e desenvolvimento adequados. A suplementação de gorduras poli-insaturadas, como o ômega-3 na dose de 5 a 10 g/dia, pode auxiliar na redução dos níveis séricos de triglicerídeos e na diminuição da progressão da aterosclerose. Outra abordagem nutricional provavelmente benéfica seria a utilização de triglicerídeos de cadeia média. O consumo de álcool deve ser evitado. Recomenda-se atividade física regular, em especial a aeróbica, por favorecer o controle glicêmico e lipídico. Suporte psicológico deve ser recomendado para os pacientes e familiares.<sup>3</sup>

O tratamento farmacológico inclui medicações para controle glicêmico e lipídico. Dentre os antidiabéticos orais, metformina, sulfonilureias e tiazolidinedionas (TZD) podem ser usadas. A metformina pode melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir o apetite e induzir a ovulação em pacientes com SOP. As TZD aumentam a sensibilidade à insulina e a gordura subcutânea periférica, além de reduzirem a gordura visceral e o processo inflamatório hepático. No entanto, em pacientes com lipodistrofias parciais, eles podem induzir o crescimento indesejado de tecido adiposo em regiões não lipodistróficas. Não devem ser usados nas formas generalizadas.<sup>3,6,8</sup>

A utilização de insulina está indicada para pacientes com diabetes que não alcançam um bom controle com dieta e medicações orais. É comum haver necessidade de altas doses, ultrapassando 2 UI/kg/dia. A terapia com bomba de insulina tem o benefício adicional de reduzir a glicemia e a lipotoxicidade, além de melhorar o controle metabólico. Deve-se ressaltar a dificuldade de aplicação de insulina devido à ausência de tecido adiposo subcutâneo em abdome e membros.<sup>3,8</sup>

Os hipolipemiantes estão indicados aos casos de dislipidemias que não respondem à dieta. Os fibratos são a primeira escolha para tratamento da hipertrigliceridemia refratária às medidas gerais. Pode-se considerar a associação a estatinas quando necessário, evitando-se a combinação com genfibrozila, que aumenta os níveis séricos das estatinas, elevando o risco de miopatia. Niacina não deve ser usada, pois pode aumentar a resistência à insulina. Estrogênios não devem ser utilizados para o tratamento da SOP em mulheres com lipodistrofia, pelo risco de piora da hipertrigliceridemia.<sup>3,8</sup>

A terapia com leptina recombinante humana (metreleptina) foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2014 somente para o tratamento das lipodistrofias generalizadas, não sendo atualmente recomendada para formas parciais. As demais comorbidades, como hipertensão arterial, cardiomiopatias, arritmias cardíacas, nefropatia, neuropatia, entre outras, devem ser tratadas conforme as orientações usuais.

Em pacientes com paniculite, o uso de corticosteroides pode reduzir sua progressão, porém não restaura o tecido adiposo perdido. Essas medicações também são usadas para controlar as doenças autoimunes associadas. Atenção para o risco de hipercortisolismo iatrogênico.<sup>9</sup>

Nos casos de lipodistrofia associada ao HIV, além do manejo farmacológico para as anormalidades metabólicas, deve-se considerar a troca do antirretroviral por drogas com

menor toxicidade metabólica. 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. Essa medicação, contudo, não está disponível no Brasil. 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 ou transplante autólogo de tecido adiposo para preenchimento facial, ou cirurgias reconstrutivas para casos mais severos. O excesso de tecido adiposo em algumas regiões pode ser cirurgicamente excisado ou removido por lipoaspiração, porém há risco de recorrência.<sup>3,10</sup>

É válido salientar a importância do acompanhamento multiprofissional dos indivíduos com síndromes lipodistróficas, dada a complexidade de suas alterações metabólicas. Considera-se fundamental haver seguimento com profissionais de nutrição, psicologia, enfermagem, fisioterapia, além das diversas especialidades médicas, inclusive do geneticista, para aconselhamento das famílias com história de lipodistrofias herdadas.

## Lipodistrofias generalizadas

As lipodistrofias generalizadas apresentam um fenótipo de mais fácil percepção que as parciais. Mesmo assim, em homens, a hipertrofia muscular pode não ser considerada patológica, atrasando o diagnóstico. Nas mulheres, ao contrário, a quase ausência de tecido adiposo subcutâneo evidencia mais ainda a hipertrofia muscular, chamando a atenção e facilitando o diagnóstico. Mesmo assim, essa doença ainda é subdiagnosticada. A forma congênita (síndrome de Berardinelli-Seip) já apresenta um fenótipo característico desde o nascimento, enquanto na forma adquirida (síndrome de Lawrence) a criança é fenotipicamente normal e perde tecido gorduroso mais tardiamente. Uma fotografia do paciente nos primeiros anos de vida pode ajudar na diferenciação entre as formas congênita e adquirida. A distribuição normal de gordura corporal ao nascimento com posterior aparecimento da lipodistrofia indica a forma adquirida. Além disso, essa forma de lipodistrofia adquirida pode vir associada a doenças autoimunes, o que não é usual na forma congênita.

### Lipodistrofias generalizadas herdadas

Foi descrita inicialmente por Berardinelli em 1954<sup>11</sup> e posteriormente por Seip,<sup>12</sup> designada por síndrome de Berardinelli-Seip. Tem uma prevalência de cerca de um caso para um milhão, apesar de ser bem mais frequente em alguns locais no Brasil.<sup>13-15</sup> Com base nas mutações já descritas,<sup>16</sup> há quatro formas, conforme a Tabela 3. Os tipos 1 e 2 são os mais frequentes, sendo responsáveis por 95% dos casos de lipodistrofia congênita generalizada.

- **Tipo 1:** decorre da mutação no gene *AGPAT2*, no cromossomo 9q34, que codifica a enzima do mesmo nome.<sup>17</sup> Essa enzima participa da síntese de triacilglicerol no retículo endoplasmático do adipócito, sendo fundamental para o armazenamento de gordura;

- **Tipo 2:** nesse tipo, o gene *BSCL2* (cromossomo 11q13), responsável por codificar a proteína seipina, está mutado.<sup>18</sup> Essa proteína é importante na síntese de triacilglicerol, na fusão das gotículas de lipídios e na diferenciação dos adipócitos. Esses casos são usualmente mais severos e podem evoluir com déficit cognitivo, indicando que a seipina desempenha ações extra-adipocitárias ainda desconhecidas;
- **Tipo 3:** esse é o tipo menos comum, decorrente de mutação no gene *CAVI* (cromossomo 7q31);<sup>19</sup>
- **Tipo 4:** pouco mais de 30 casos são descritos desse tipo, que decorre de mutação do gene *CAVIN1*.<sup>20</sup> Como a *CAVIN1* está presente também nas células musculares, além da lipodistrofia, os pacientes podem apresentar distrofia muscular, com elevação de CPK e fraqueza muscular.

**Tabela 3.** Classificação das lipodistrofias generalizadas.

- Lipodistrofia generalizada herdada (genéticas) – síndrome de Berardinelli-Seip;
· Tipo 1 – mutação no gene <i>AGPAT2</i> ;
· Tipo 2 – mutação no gene <i>BSCL2</i> ;
· Tipo 3 – mutação no gene <i>CAVI</i> ;
· Tipo 4 – mutação no gene <i>CAVIN1</i> .
- Lipodistrofia generalizada adquirida – síndrome de Lawrence.

### Lipodistrofia generalizada adquirida

Também conhecida como síndrome de Lawrence, diferencia-se da síndrome de Berardinelli-Seip pelo fato de a criança ter distribuição gordurosa normal nos primeiros anos de vida. A perda da gordura é gradual, acontecendo na infância e adolescência. Em fase mais avançada da doença, o percentual de gordura corporal pode ser tão baixo quanto aquele visto nos casos de lipodistrofia congênita. Acontece mais em mulheres. Há três tipos descritos: 1 (associado à paniculite), 2 (associado a doenças autoimunes) e 3 (idiopática).

### Diagnóstico das lipodistrofias generalizadas

#### Clínico

Alterações fenotípicas características incluem ausência da bola gordurosa de Bichat, fácies acromegaloide, flebomegalia, hipertrofia muscular, acantose *nigricans* e acrocórdons e hipertricose. Há alguns relatos na literatura sobre a presença de hérnia umbilical. Em uma avaliação de vários pacientes com LCG, não se detectou esse tipo de hérnia mais frequente que a população geral.<sup>21</sup> Essa confusão diagnóstica provavelmente se deve ao fato de a escassez de gordura periumbilical evidenciar mais facilmente a cicatriz umbilical, causando uma protrusão dela, confundida com hérnia.<sup>21</sup> Distensão abdominal pode acontecer principalmente em crianças, indicando hepatomegalia. Hipertensão arterial acontece em um terço dos pacientes.

A presença de doença autoimune associada fala a favor de lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence), apesar de sua ausência não afastar essa hipótese.

A palpação da tireoide é normal na maioria das vezes, apesar de pacientes com LCG terem maior propensão a tireopatias.<sup>22</sup> O exame do abdome mostra a escassez de tecido adiposo e a presença de hepatomegalia, muitas vezes detectada ainda na infância. Apesar de não serem frequentes, xantomas eruptivos podem acontecer e indicando hipertrigliceridemia importante (usualmente > 2.000 mg/dL). Ao contrário, outros tipos de xantomas e xantelasmas não acontecem. A frequência cardíaca é normal ou pouco elevada, indicando uma alteração na atividade simpática nesses pacientes.<sup>23</sup>

Pacientes com LCG tipo 1 (mutação no gene *AGPAT2*) podem apresentar alguma gordura nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, de modo que o exame das mãos e pés pode ajudar na diferenciação entre os tipos 1 e 2. A LCG tipo 2 (mutação no gene *BSCL2*) tem maior escassez de gordura corporal, bem como pode apresentar déficit cognitivo. É um tipo clinicamente mais severo.

Amenorreia não é rara e ocorre pela resistência insulínica (em quadro semelhante ao da SOP) e à hipoleptinemia (parecido com uma amenorreia hipotalâmica). Devido à quase ausência de tecido adiposo, os valores séricos de leptina são muito baixos e ocasionam hiperfagia importante que, em crianças, pode lembrar a vista nos casos de síndrome de Prader-Willi.

### Laboratorial

Após hipótese gerada pela análise do fenótipo compatível com lipodistrofias generalizadas, devemos avaliar se há alterações laboratoriais compatíveis. Na ausência de uma dieta adequada, usualmente há hipertrigliceridemia e elevação de transaminases mesmo em crianças no primeiro ano de vida (forma congênita). Hipertrigliceridemia pode acontecer ainda em lactentes, piorando quando a criança passa à dieta usual, mesmo que normolipídica.

O diabetes, apesar de poder iniciar-se antes dos 10 anos de idade, usualmente se inicia na puberdade.<sup>24</sup> Interessantemente, antes de desenvolver hiperglicemia, a glicose sérica é normal a baixa (frequentemente < 80 mg/dL). As enzimas hepáticas elevam-se em decorrência da esteatose hepática, havendo maior elevação da TGP que da TGO. GGT também se eleva frequentemente. Em fases avançadas da doença, quando o paciente está evoluindo para cirrose, as transaminases baixam para valores normais, sendo esse um indicador de agravo da doença. Da mesma forma, nessa fase as plaquetas também começam a baixar. Um terço dos pacientes vai a óbito por causa hepática (cirrose, sangramento gastrointestinal).<sup>25</sup>

Valores séricos de insulina são muito elevados, mesmo no período de jejum. Uma vez que a resistência insulínica se intensifica, há piora da acantose *nigricans* e dos acrocórdons, e a glicemia começa a se elevar. Cerca de dois terços dos pacientes adquirem diabetes até a puberdade.<sup>24</sup> Dosagem de leptina baixa pode ajudar na confirmação diagnóstica.

Hipertrigliceridemia acontece na maioria dos pacientes, podendo chegar a valores muito elevados e causar pancreatite aguda. Entretanto, apesar de elevados, na maioria das vezes estarão ainda abaixo de 1.000 mg/dL.<sup>24</sup> Coortes americanas apresentam valores mais elevados de trigliceridemia do que aqueles vistos em pacientes brasileiros. O colesterol HDL cor-

relaciona-se inversamente com os triglicerídeos e geralmente está abaixo de 30 mg/dL.

Proteinúria acontece mesmo na ausência de diabetes e pode melhorar com o uso de metformina.<sup>26</sup>

Não raramente pacientes com lipodistrofia generalizada podem ser confundidos com pacientes com desnutrição. O histórico familiar e os sinais de resistência insulínica podem ajudar nessa diferenciação. A pesquisa da mutação específica esclareceria esse diagnóstico, mas ela nem sempre está disponível. Nesse caso, a avaliação da composição corporal por meio de DXA ajudará a definir o quadro. Usualmente, pacientes com lipodistrofia têm um percentual de gordura corporal inferior a 7%, com média em torno de 5%.<sup>24</sup> Esse é um exame barato e de fácil acesso que pode ser utilizado nessas circunstâncias. Outro achado na densitometria desses casos é uma densidade óssea normal ou elevada.<sup>13</sup>

Ultrassonografia de abdome mostra a presença de esteatose hepática de grau importante, mesmo em crianças. Hepatoesplenomegalia pode acontecer.

A mortalidade dos pacientes com LCG é alta, e muitas vezes (principalmente aqueles do tipo 2) morrem antes dos 30 anos de idade.<sup>25</sup> Complicações decorrentes do comprometimento hepático (cirrose, sangramento digestivo), insuficiência renal, pancreatite e quadros infecciosos são as principais causas de óbito.<sup>25</sup>

### Tratamento das lipodistrofias generalizadas

O tratamento dietético é fundamental tanto no controle da hipertrigliceridemia como na prevenção e no tratamento do diabetes. Existe alguma quantidade de leptina no leite materno, o que pode amenizar a doença nos primeiros meses de vida. Na medida em que as crianças abandonam o aleitamento exclusivo e passam a ingerir outros alimentos, a trigliceridemia e as transaminases tendem a piorar significativamente. Assim, mesmo em crianças na primeira infância, a restrição de gordura saturada é fundamental, sendo importante o acompanhamento com uma nutricionista que entenda a fisiopatologia da doença.

Nos primeiros anos de diagnóstico de diabetes, o tratamento com antidiabéticos orais é suficiente para um razoável controle glicêmico, porém a evolução para a necessidade de insulina é muito mais rápida do que a observada naqueles com DM2. A metformina deve ser iniciada precocemente, visando amenizar a resistência insulínica severa. Ao contrário, TZD como pioglitazona não são indicadas, pois, como induzem adipogênese e os pacientes não têm como depositar gordura, pode haver piora da esteatose e hipertrigliceridemia. Atenta-se para o fato de que essas drogas podem ser usadas nas lipodistrofias parciais. Sulfonilureias também podem ser usadas, sobretudo nos primeiros anos de diabetes, quando ainda há capacidade de secreção de célula beta. Embora não haja estudos específicos com inibidores de DPP-4 ou inibidores de SGLT2, podem ser utilizados e ajudam a obter melhor controle. Análogos de GLP-1 também não foram estudados, mas poderiam ajudar a controlar a hiperfagia decorrente da hipoleptinemia. Como os pacientes usualmente têm peso

baixo, a perda de peso que pode ocorrer com inibidores de SGLT2, e principalmente com análogos de GLP-1, pode limitar o uso dessas classes.

Não raramente, e diferentemente do que acontece nos casos de DM2, os pacientes precisam de insulino-terapia já nos primeiros 5 anos de diagnóstico da doença. As doses de insulina são geralmente elevadas, chegando a mais de 2 U/kg/dia. Essas doses elevadas são um problema devido ao grande volume de insulina a ser injetado, e a quase ausência de tecido adiposo subcutâneo dificulta ainda mais a administração. Frequentemente é necessário dividir as dosagens em 3 ou 4 aplicações. Insulina mais concentrada, como a glargina U-300, pode ajudar a reduzir esse problema. Não somente insulina basal, mas também insulinas rápidas ou ultrarrápidas são necessárias.

A metreleptina está aprovada em alguns países para o tratamento das lipodistrofias generalizadas. Os resultados são muito bons, com redução significativa no apetite e melhora na estea-

tose hepática, hepatomegalia e resistência insulínica.<sup>27</sup> Esses resultados independem do efeito redutor no apetite.<sup>28</sup> Seu uso parece, até o momento, ser a única opção terapêutica que modifica a história natural da doença. A necessidade de insulina reduz significativamente após o início da metreleptina, e alguns pacientes nem precisam mais de insulino-terapia. O uso deve ser feito uma vez ao dia, pela via subcutânea, em qualquer horário do dia, com doses maiores para mulheres. A dose diária varia com o peso e o sexo. Para homens e mulheres abaixo de 40 kg, a dose inicial é de 0,06 mg/kg (0,012 mL/kg), devendo-se fazer ajustes de 0,02 mg/kg (0,004 mL/kg) conforme a clínica (tolerabilidade, perda de peso, apetite) e exames laboratoriais (controle do diabetes, transaminases, hipertrigliceridemia); a dose máxima diária é de 0,13 mg/kg (0,026 mL/kg). Para pacientes com mais de 40 kg de peso corporal, a dose inicial é de 2,5 mg (0,5 mL) para homens e 5 mg (1 mL) para mulheres, e os ajustes devem ser de 1,25 mg (0,25 mL) a 2,5 mg (0,5 mL), com dose diária máxima de 10 mg (2 mL).

## Referências bibliográficas

- Hussain I, Garg A. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(4):783-97.
- Hegele RA, Joy TR, Al-Attar SA, Rutt BK. Thematic review series: Adipocyte Biology. Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism. *J Lipid Res.* 2007;48(7):1433-44.
- Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies--new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):522-34.
- Dunnigan MG, Cochrane MA, Kelly A, Scott JW. Familial lipotrophic diabetes with dominant transmission. A new syndrome. *Q J Med.* 1974;43(169):33-48.
- Köbberling J, Willms B, Kattermann R, Creutzfeldt W. Lipodystrophy of the extremities. A dominantly inherited syndrome associated with lipotrophic diabetes. *Humangenetik.* 1975;29(2):111-20.
- Capeau J, Magre J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Béréziat VR, et al. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. *Endocr Dev.* 2010;19:1-20.
- Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, et al. PPARgamma signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med.* 2013;19(5):557-66.
- Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-25.
- Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(1):18-34.
- Anuurad E, Bremer A, Berglund L. HIV protease inhibitors and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(5):478-85.
- Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954;14(2):193-204.
- Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr.* 1959;48:555-74.
- Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN, Dos Santos MCF, Baracho MFP, Bandeira F, et al. Bone Density in Patients With Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy Is Higher in Trabecular Sites and in Type 2 Patients. *J Clin Densitom.* 2018;21(1):61-7.
- Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araujo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:375-383.
- de Azevedo Medeiros LB, Candido Dantas VK, Craveiro Sarmiento AS, Agnez-Lima LF, Meireles AL, Xavier Nobre TT, et al. High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast Brazil. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:80.
- Craveiro Sarmiento AS, Ferreira LC, Lima JG, de Azevedo Medeiros LB, Cunha PTB, Agnez-Lima LF, et al. The worldwide mutational landscape of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Mut Reseach Rev Mut Reseach.* 2019;781(7):30-52.
- Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet.* 2002;31(1):21-3.
- Magré J, Delépine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T, Jr., Van Maldergem L, Sobel E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet.* 2001;28(4):365-70.
- Kim CA, Delépine M, Boutet E, El Mourabit H, Le Lay S, Meier M, et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1129-34.
- Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, Goto K, Tominaga K, Mitsuhashi S, et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2009;119(9):2623-33.
- Lima JG, Lima NN, Oliveira CF, Dantas REFC, Baracho MFP, Nobrega LHC, et al. Umbilical hernia in patients with Berardinelli-Seip Syndrome: is it really hernia? *J Clin Molec Endocrinol.* 2015;1(1):1.

22. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Startzell M, Cochran E, Auh S, Dai Y, et al. Thyroid Abnormalities in Patients With Extreme Insulin Resistance Syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2216-28.
23. Ponte CMM, Fernandes VO, Gurgel MHC, Vasconcelos I, Karbage L, Liberato CBR, et al. Early commitment of cardiovascular autonomic modulation in Brazilian patients with congenital generalized lipodystrophy. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):6.
24. Lima JG, Nobrega LH, de Lima NN, do Nascimento Santos MG, Baracho MF, Jeronimo SM. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:23.
25. Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN, Dos Santos MCF, Silva PHD, Baracho MFP, et al. Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199052.
26. Lee HL, Waldman MA, Auh S, Balow JE, Cochran EK, Gorden P, et al. Effects of metreleptin on proteinuria in patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019.
27. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine.* 2018;60(3):479-89.
28. Brown RJ, Valencia A, Startzell M, Cochran E, Walter PJ, Garraffo HM, et al. Metreleptin-mediated improvements in insulin sensitivity are independent of food intake in humans with lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2018;128(8):3504-16.



# 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).<sup>1-3</sup>

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.<sup>3-6</sup>

## Classificação e manifestações clínicas

A classificação das NDs proposta pela Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA) apresenta-se no Quadro 1.<sup>3</sup>

**Quadro 1.** Classificação das neuropatias diabéticas.

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 R *et al.*, 2017.<sup>3</sup>

## Polineuropatia difusa simétrica

A PNP difusa simétrica é a forma mais comum de 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.<sup>3</sup>

## 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 neuropatia autonômica do diabetes.

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.

Elaborado pela 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.<sup>3</sup>

## 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.<sup>3</sup>

Em pacientes com diabetes, 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.<sup>3</sup>

## 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.<sup>1-3</sup>

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.<sup>4</sup> Além do questionário de Michigan, há outro questionário traduzido e validado para uso no Brasil foi o descrito por Young, Boulton e MacLeod.<sup>5,6</sup>

## 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

A eletroneuromiografia é um teste que tem importante papel na detecção, na caracterização e na avaliação da progressão das diferentes formas de ND.<sup>2,7</sup> 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, geralmen-

te 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 indivíduo com 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. É importante lembrar que a diminuição da sensibilidade ao frio é mais precoce do que a diminuição da sensibilidade ao calor.<sup>8</sup>

### 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.<sup>2,3</sup>

### 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).<sup>9</sup> Na prática clínica raramente é necessário.<sup>9</sup>

## 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.<sup>10</sup>

## Testes confirmatórios de neuropatia autonômica cardiovascular

Recomenda-se que pacientes com diabetes 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.<sup>11</sup>

## 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 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.<sup>3,10</sup>

## Anormalidades na pressão arterial

Em indivíduos sem diabetes, 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 com diabetes com NAC.<sup>10</sup>

## 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 hi-

potensão ortostática (HO) ocorre, frequentemente, como consequência de denervação simpática vasomotora eferente, reduzindo a vasoconstrição do leito vascular esplâncnico e periférico.<sup>10</sup>

## 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.<sup>2</sup>

## 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.<sup>10,12</sup>

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.<sup>10,11</sup>

*Screening* para NAC é recomendado por ocasião do diagnóstico de diabetes nos pacientes com DM2 e 5 anos após o diagnóstico nos pacientes com DM1. Sinais e sintomas de NAC devem ser acessados em pacientes com comprometimento microvascular e naqueles com hipoglicemia sem sintomas.<sup>13</sup>

## Métodos que avaliam o ritmo circadiano da frequência cardíaca e da pressão arterial e análise espectral

Indivíduos com diabetes e 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 variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é o achado mais precoce indicador de NAC, geralmente ocorrendo em pacientes assintomáticos. Em indivíduos normais, o alto grau de variabilidade entre batimentos, aumen-

tando na inspiração e diminuindo na expiração, dá-se pela influência direta de estímulos simpáticos e parassimpáticos.<sup>12</sup>

### **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: [<sup>123</sup>I]metaiodobenzilguanidina (MIBG), [<sup>11</sup>C]meta-hidroxi-fedrina (HED), 6-<sup>18</sup>F]dopamina e [<sup>11</sup>C]epinefrina. Déficits de retenção no ventrículo esquerdo com [<sup>123</sup>I]MIBG e [<sup>11</sup>C]HED têm sido identificados em 40% dos pacientes com DM1 e DM2 sem testes de reflexos cardiovasculares anormais.

Quando da aplicação de [<sup>11</sup>C]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 [<sup>11</sup>C]HED nos segmentos miocárdicos proximais, sugerindo hiperinervação simpática nessa região.<sup>10,14</sup>

### **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.<sup>10</sup>

### **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.<sup>10,15</sup>

## **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 nervo-

sas 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).<sup>16</sup>

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,<sup>14</sup> 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).<sup>12,16</sup>

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.<sup>15,16</sup> 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).<sup>17,18</sup>

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).<sup>18-21</sup>

O estresse oxidativo aumentado em vasos e nervos parece ter papel na patogênese da neuropatia. Um potente antioxidante, o ácido  $\alpha$ -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).<sup>17</sup>

#### **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.

<b>Doenças metabólicas, sistêmicas, infecciosas e inflamatórias</b>	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.
<b>Aspectos nutricionais</b>	Deficiência de vitamina B12, pós-gastroplastia e deficiência de piridoxina, tiamina e tocoferol.
<b>Intoxicação</b>	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).
<b>Hereditariedade</b>	Causas hereditárias motora, sensitiva e autonômica.

Adaptado de Pop-Busui R *et al.*, 2017.<sup>3</sup>

## 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  $\alpha_2$ - $\delta$  dos canais de cálcio, inibidores da recaptação de serotonina e de norepinefrina e antidepressivos tricíclicos.

### Ligantes da subunidade $\alpha_2$ - $\delta$ 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  $\gamma$ -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 insu-

ficiência renal. Resultados positivos não ocorreram em alguns ensaios clínicos, outros não foram publicados (B).<sup>3</sup>

### ***Inibidores da recaptação de serotonina e de norepinefrina***

#### *Duloxetina*

Inibe a recaptação 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.<sup>7</sup> 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 recaptação 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 recaptação 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  $\alpha 2$ - $\delta$  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).<sup>22</sup>

## Tratamento da neuropatia autonômica do diabetes

### Controle glicêmico e dos fatores de risco

Tratamento intensivo reduz a incidência de NAC (53%, conforme o DCCT).<sup>3,20</sup> 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).<sup>23</sup>

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.<sup>10</sup> 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).<sup>3</sup>

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).<sup>3</sup>

### 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  $\alpha$ -lipoico, a vitamina E e o peptídeo C.<sup>3,12</sup> 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 conseqüente efeito potencial pró-arrítmico.<sup>3,10</sup> Apesar disso, aumento da VFC tem sido descrito – com algumas controvérsias – em pacientes com diabetes que recebem inibidores da ECA, bloqueadores do receptor da angiotensina II tipo 1,  $\beta$ -bloqueadores cardioseletivos sem atividade simpatomimética intrínseca (como metoprolol, nebivolol e bisoprolol), digoxina e verapamil.<sup>3,12</sup> Alguns estudos têm proposto o uso de  $\beta$ -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 adreno-receptor  $\alpha$ -1. Sua ação em arteríolas e veias aumenta a resistência periférica total. Tem eficácia documentada no tratamento da HO,<sup>3</sup> 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.<sup>10</sup> 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 com diabetes 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).<sup>12</sup>

### *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 hipotensão 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 cafeïnada. 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).<sup>3</sup>

### *Gastroparesia e enteropatia*

Fazer pequenas refeições e diminuir a ingestão de fibras e gordura é a primeira recomendação. 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).<sup>3</sup> O nível de evidência em relação aos benefícios da metoclopramida para o tratamento da gastroparesia é fraco e dado o risco de efeitos adversos graves (sintomas extrapiramidais, como reações distônicas agudas; parkinsonismo; acatisia e discinesia tardia), seu uso no tratamento da gastroparesia não devendo ser superior a 5 dias.

A domperidona, um antagonista do receptor de dopamina D2, apresenta eficácia comprovada em gastroparesia diabética e pode ser utilizada nas doses de 10 a 20 mg via oral, 30 minutos antes de cada refeição e ao deitar. Na falha desta última, pode ser útil o tratamento empírico com eritromicina, um agonista da motilina, nas doses de 40 a 250 mg pré-prandial (3 vezes ao dia) e durante 1 a 4 semanas.<sup>24</sup>

### *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).<sup>3,10</sup>

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).<sup>3,10</sup>

## 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 instrument 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. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jun 13;5(1):41.
  9. Pereira MP, Muhl S, Pogatzki-Zahn EM, Agelopoulos K, Stander 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.
  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. 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.
  13. Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M, Ponirakis G, Alam U, Malik RA. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Res.* 2019 Feb 15;8.
  14. 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.
  15. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553-79.
  16. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol.* 2012;25(5):536-41.
  17. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 2):S414-9.
  18. Zilliox L, Russell JW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13(2):143-59.
  19. Bril V. Treatments for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(Suppl 2):22-7.
  20. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):521-34.
  21. 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.
  22. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004 Feb;21(2):114-21.
  23. 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.
  24. Liu N, Abell T. Gastroparesis Updates on Pathogenesis and Management. *Gut Liver.* 2017;11(5):579-589.

# Avaliação e manejo da retinopatia no diabetes *mellitus*

## Introdução

**R**etinopatia 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. Gestantes com diabetes devem realizar exame oftalmológico desde o início da gravidez. Os principais sintomas são visão embaçada, perda de visão e distorção das imagens, entretanto os pacientes podem ser assintomáticos.

Exame oftalmológico completo deve ser realizado em todos os pacientes com diabetes 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.

**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.



As avaliações devem ser regulares, de acordo com o tipo e a gravidade das alterações retinianas de cada paciente. Gestão, puberdade e melhora rápida do controle glicêmico, em alguns pacientes cronicamente mal controlados, podem acelerar a evolução da RD e do edema macular.

## Apresentações clínicas

**Quadro 2.** Classificação da RD.

Ausência de retinopatia
<p>Retinopatia diabética não proliferativa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Retinopatia diabética não proliferativa leve: somente microaneurismas;</li> <li>– Retinopatia diabética não proliferativa moderada: microaneurismas + outras alterações que não caracterizem retinopatia severa;</li> <li>– Retinopatia diabética não proliferativa severa: qualquer uma das três alterações: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragias nos quatro quadrantes da retina;</li> <li>• Dilatações venosas em um quadrante;</li> <li>• Alterações vasculares intrarretinianas em um quadrante.</li> </ul> </li> <li>– Retinopatia diabética não proliferativa muito severa: presença de duas das três alterações do quadro de retinopatia diabética não proliferativa severa.</li> </ul>
<p>Retinopatia diabética proliferativa</p> <p>Presença de neovascularização: no disco óptico ou na retina; hemorragia vítrea.</p>

## 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.

**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.

## Tratamento

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 intravítreo 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 intravítreo).

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;
- RD não proliferava 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 atualmente é o padrão-ouro no tratamento do edema macular diabético e pode também ser utilizada no tratamento da RD nas seguintes situações:

- 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 muito 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 são aumento da pressão intraocular, formação de catarata; outros possíveis efeitos 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.

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.

**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

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 com diabetes 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 com diabetes, 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 rastreio 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



# Infecções no paciente com diabetes *mellitus*

## Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) é um fator de risco para o desenvolvimento de infecções. Diversos fatores podem contribuir para isso, como diminuição da atividade dos polimorfonucleares neutrófilos, alteração na aderência, quimiotaxia e opsonização leucocitária, resposta imune celular ineficiente e retardada aos agentes nocivos, alteração dos sistemas antioxidantes e menor produção de interleucinas (IL-2), redução da resposta vascular a mediadores inflamatórios como histamina e bradicinina, insuficiência vascular, neuropatia periférica e autonômica, diminuição da ligação proteica com consequente edema, redução da degranulação dos mastócitos, piora da oxigenação tecidual e colonização de pele e mucosas com patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Candida*. Todas essas anormalidades parecem estar direta ou indiretamente relacionadas com a hiperglicemia crônica.<sup>1</sup> A manutenção de um controle glicêmico adequado pode reduzir o risco e é importante para a profilaxia e o tratamento de infecções em pacientes com DM.<sup>2</sup>

As infecções que acometem pacientes com DM têm apresentação clínica semelhante à da população geral, são causadas por agentes etiológicos similares aos mais comuns na região e devem ser tratadas de modo semelhante. No entanto, muitas vezes, têm maior gravidade e mortalidade.<sup>3</sup> Alguns quadros infecciosos pouco usuais são muito mais frequentes em pacientes com DM do que na população geral, como a otite externa maligna, a mucormicose rinocerebral, a colecistite enfisematosa e a pielonefrite xantogranulomatosa.<sup>4</sup> Essas condições apresentam elevadas morbidade e mortalidade.

Essas diretrizes visam abordar peculiaridades no diagnóstico e tratamento das diversas doenças infecciosas em pacientes com DM, assim como os cuidados necessários para o tratamento do DM na vigência dessas condições, considerando que infecções intercorrentes podem influenciar o controle glicêmico de pacientes com DM. O Quadro 1 resume as principais medidas terapêuticas nos diversos quadros infecciosos possíveis em pacientes com DM, e o Quadro 2 resume as principais recomendações para pacientes com DM quanto ao tratamento e à prevenção de infecções.

## Pneumonia pneumocócica e infecção por *influenza*

*Influenza* e pneumonia são doenças infecciosas comuns, que apresentam altas mortalidade e morbidade em indivíduos

com doenças crônicas como o DM. Pacientes com DM necessitam mais frequentemente de hospitalização por *influenza* em comparação com a população geral, o que pode ser minimizado por vacinação adequada.<sup>5,6</sup> Além disso, pacientes com DM apresentam tipos mais graves de pneumonia pneumocócica.<sup>7</sup>

O diagnóstico, a avaliação de risco e o tratamento de quadros infecciosos de vias respiratórias em DM devem seguir diretrizes publicadas para a população geral.<sup>8,9</sup> Atualmente, para o tratamento de pneumonia especificamente em pacientes com DM ou outras comorbidades, preconiza-se um agente betalactâmico + um macrolídeo ou fluoroquinolona com forte ação respiratória (moxifloxacino, gemifloxacino ou levofloxacino).<sup>8</sup>

Levando em consideração a potencial gravidade das infecções por *influenza* e pneumococo em pacientes com DM, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda a vacinação de todos com DM para esses agentes, em concordância com a Sociedade Brasileira de Imunização e o Ministério da Saúde.<sup>10,11</sup> A vacina para *influenza* deve ser aplicada a partir de 6 meses de idade, anualmente, no outono. Crianças menores de 9 anos devem receber duas doses com intervalo de 4 semanas no primeiro ano de vacinação e dose única anual nos anos subsequentes.<sup>10,12</sup>

Dois tipos de vacina pneumocócica devem ser administrados: pneumocócica conjugada 10 ou 13-valente e pneumocócica polissacarídica 23-valente (Pn23). Em lactentes que iniciam o esquema até 6 meses de vida, é necessário administrar a Pnc 10 ou 13 em três doses com 4 a 8 semanas de intervalo, seguidas por uma quarta dose aos 12 a 15 meses de idade. A idade usual para a primeira dose corresponde a 2 meses de idade. Para maiores que 5 anos, adolescentes e adultos, recomenda-se dose única da Pnc 13. Para início de vacinação após 6 meses de idade e para *catch up*, devem ser feitos esquemas específicos conforme o manual do Ministério da Saúde.<sup>12</sup> A vacina pneumocócica 23-valente deve ser administrada em todos os indivíduos a partir de 2 anos de idade, com revacinação 5 anos após a primeira dose.<sup>11</sup>

## Infecções urinárias e bacteriúria assintomática

O risco de desenvolver infecção urinária é cerca de duas vezes maior em pacientes com DM do que na população geral.<sup>13</sup> O motivo para isso não é completamente compreendido, mas disfunção vesical associada a neuropatia autonômica, mais frequente em pacientes com longa duração do DM, pode contribuir para tal condição, pelo desenvolvimento de estase

urinária. A presença de glicosúria possivelmente contribui para essa associação, embora não haja fortes evidências para corroborar essa hipótese.<sup>13</sup> Com o início do uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) para o tratamento da hiperglicemia associada a DM, levando à gli-

cosúria, há potencial para aumento da frequência de infecções urinárias nessa população. O uso de inibidores de SGLT2 aumenta o risco de desenvolvimento de infecções urinárias. Uma metanálise mostrou o aparecimento de infecções urinárias em 8,8 versus 6,1%, com *odds ratio* de 1,34.<sup>14</sup>

**Quadro 1.** Tratamento das principais infecções associadas ao diabetes *mellitus* em adultos.

Infecção	Tratamento empírico	Observações
Abscesso perinefrético	Associado a estafilococcia: - Oxacilina 2 g IV 4/4h ou - Cefazolina 2 g IV 8/8h ou - Vancomicina 15 mg/kg IV 6/6h (em caso de alergia a penicilina). Associado a pielonefrite: - Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg IV 12/12h) ou - Ceftriaxona 2 g/dia ou - Piperacilina/tazobactam 4,5 g IV 8/8h Tempo: 7 a 14 dias	Em geral, é necessária drenagem cirúrgica ou percutânea; afastar fatores obstrutivos
Pielonefrite enfisematosa	Fluoroquinolonas (ciprofloxacino 400 mg IV 12/12h) + metronidazol 7,5 mg/kg IV 6/6h ou Ceftriaxona 2 g/dia ou Piperacilina/tazobactam 4,5 g IV 8/8h ou Carbapenêmicos (imipeném/cilastatina 0,5 g IV 6/6h ou meropeném 1 g IV 8/8h) Tempo: 14 a 21 dias	Intervir cirurgicamente o quanto antes; muitas vezes, necessita de nefrectomia de urgência
Otite externa maligna	Ceftadizima 2 g IV 8/8h ou Fluoroquinolonas (ciprofloxacino 500 mg IV 12/12h) + ácido acético tópico ou Cefalosporinas de 4ª geração (cefepima 1 a 2 g IV 12/12h) ou Carbapenêmico (imipeném/cilastatina 0,5 g IV 6/6h ou meropeném 1 g IV q8h)	Avaliação otorrinolaringológica imediata; debridamento cirúrgico
Mucormicose cerebral	Anfotericina B 1 a 1,5 mg/kg ao dia; dose total de 2,5 a 3 g Tempo: depende da evolução do paciente	Cirurgia de emergência (repetir sempre que houver necrose)
Colecistite gangrenosa (enfisematosa)	Ceftriaxona 2 g/dia ou metronidazol 7,5 mg/kg IV 6/6h ou Amoxicilina/sulbactam 3 g IV 6/6h ou Ampicilina 2 g IV 6/6h + gentamicina 5 mg/kg dose única diária + metronidazol 7,5 mg/kg 6/6h ou Carbapenêmico: imipeném/cilastatina 0,5 g IV 6/6h ou Meropeném 1 g IV 8/8h Tempo: depende da evolução clínica e do momento da realização da cirurgia	Colecistectomia de emergência
Periodontite	Limpeza e, se necessário, amoxicilina 500 g VO 6/6h ou Amoxicilina/clavulanato 500 mg 6/6h ou 875 mg 12/12h Tempo: 5 a 7 dias	Pode ser necessária extração dentária
Erisipela	Penicilina G cristalina IV 4 milhões de 4/4h ou Cefazolina 1 a 2 g IV de 6/8h ou Clindamicina 600 mg IV de 6/6h Tempo: a critério clínico	Procurar micose interdigital e outras possíveis portas de entrada
Fasciite necrosante	Penicilina G 24 milhões UI 1 vez/dia + clindamicina 600 mg 12/12h + gentamicina 5 mg/kg 8/8h por <i>Streptococcus A</i> Tratamento empírico: - Vancomicina (40 mg/kg/dia em 2 doses) + - Piperacilina com tazobactam (3,37 g a cada 6 a 8h IV) ou carbapenêmico ou cefotaxima (2 g IV a cada 6h) com metronidazol (500 mg a cada 6h IV) ou com clindamicina (600 a 900 mg a cada 8h IV) Tempo: 14 a 21 dias Se houver presença de MRSA, avaliar a possibilidade de associar clindamicina ou sulfametoxazol-trimetoprima. Se o paciente estiver grave (com sepse), procurar associar vancomicina empiricamente (25 mg/kg IV para dose de ataque e 15 a 20 mg/kg IV dividido em 8/8h ou 12/12h como manutenção) ou daptomicina (8 a 10 mg/kg IV 1 vez/dia) ou linezolidina (600 mg IV 12/12h). Em infecções graves, pode-se realizar dosagem sérica de vancomicina para correção da dose.	Cirurgia de emergência
Infecção respiratória	Betalactâmico (amoxicilina em altas doses 1 g 3 vezes/dia ou amoxicilina + clavulanato 2 g 2 vezes/dia) + macrolídeo	
Pielonefrite	Ciprofloxacino 500 mg 12/12h Tempo: 7 a 14 dias	Afastar obstrução do trato urinário

Adaptado de Mandell LA *et al.*, 2007;<sup>8</sup> Vaisman F *et al.*, 2014;<sup>15</sup> Rocha JL *et al.*, 2002;<sup>16</sup> Stevens DL *et al.*, 2014.<sup>17</sup>

**Quadro 2.** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Todos os pacientes com DM devem ser vacinados para <i>influenza</i> e pneumococo	A
Bacteriúria assintomática não deve ser tratada em pacientes com DM, exceto na gestação	B
Pacientes com mucormicose rinocerebral devem ser submetidos a exames de imagem sempre que possível, para determinar a extensão da infecção, que deve ser abordada com anfotericina B e debridamento cirúrgico	A
Pacientes com DM devem ser vacinados para hepatite B	B
Metformina deve ser suspensa durante a ocorrência de infecções sistêmicas em pacientes com DM	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.

As infecções urinárias que acometem pacientes com DM são causadas pelos mesmos germes e têm a mesma apresentação clínica e tratamento que na população geral. No entanto, pacientes com DM apresentam frequência mais elevada de recorrência,<sup>18</sup> e as complicações de tais infecções são mais comuns. Dentre elas, há destaque para a necrose papilar (cujo diagnóstico é estabelecido pela tomografia helicoidal), o abscesso renal ou perinéfrico, a pielonefrite xantogranulomatosa e a cistite ou pielonefrite gangrenosas.<sup>13</sup> Como complicações de infecção urinária são mais comuns em pacientes com DM do que na população geral, recomenda-se fazer exame de imagem àqueles com infecções urinárias graves, ausência de resposta ao tratamento clínico ou rápida recorrência após retirada de antibióticos.<sup>19</sup> A bacteriúria assintomática (BA) é de duas a quatro vezes mais comum em pacientes com DM do que na população geral e representa fator de risco para o desenvolvimento de infecções urinárias.<sup>20</sup>

A BA pode ser definida como duas ou mais urinoculturas positivas com um mesmo germe, com contagem de colônias maior ou igual a  $10^5$  UFC/mL, obtidas a partir do jato urinário intermediário, na ausência de qualquer sintoma urinário.<sup>21</sup> Quando coletada por cateterismo vesical, é possível considerar uma contagem maior ou igual a  $10^3$  UFC/mL como diagnóstico. Nesses casos, a urinocultura é suficiente. A maioria dos pacientes com BA não apresenta complicações e não necessita de antibioticoterapia. Uma exceção a essa regra é a presença de BA em gestantes, que deve ser prontamente tratada, pois tem repercussões fetais.<sup>22</sup> Em pacientes não gestantes com DM, não é recomendado o tratamento da BA; tal recomendação baseia-se em diversos estudos que mostraram ausência de redução no risco de infecção sintomática com o tratamento, além de altas taxas de bacteriúria recorrente assim que o antibiótico é interrompido.<sup>23</sup> Além disso, a bacteriúria persistente não se mostrou associada a efeitos adversos na função renal.<sup>24</sup> Essa recomendação está em concordância com as diretrizes nacionais vigentes para BA e com as recomendações da *Infectious Diseases Society of America*.<sup>25,26</sup>

Quanto às complicações das infecções urinárias, a pielonefrite enfisematosa é um tipo raro de infecção necrosante do parênquima renal que cursa com a formação de gás intra ou perirrenal. Surge como uma pielonefrite aguda com comprometimento rápido do estado geral e dos parâmetros hemodinâmicos, por vezes com hematúria ou flutuação no flanco. A tomografia computadorizada é o exame diagnóstico de eleição.<sup>20</sup> A maioria dos pacientes acometidos tem DM pouco contro-

lado (> 90%) com ou sem uropatia obstrutiva associada (cerca de 40%) ou imunodepressão. A *Escherichia coli* é o agente bacteriano mais frequente (70%), seguida por *Klebsiella*, *Proteus* e *Pseudomonas*.<sup>27</sup> Para tratamento, deve-se usar antibioticoterapia de largo espectro. O tratamento antimicrobiano pode incluir fluoroquinolonas + metronidazol, carbapenêmicos ou piperacilina + tazobactam B. Por vezes, intervenção cirúrgica é necessária, incluindo nefrectomia. A cirurgia deve ser realizada apenas quando o paciente estiver estável.

Outra importante complicação das infecções urinárias em pacientes com DM é o abscesso perinefrético. Deve-se suspeitar desse diagnóstico, bem como da possibilidade de pielonefrite gangrenosa, quando houver persistência da febre por diversos dias após o início do tratamento com o antibiótico adequado (com base em antibiograma). Em geral, é necessária drenagem cirúrgica ou percutânea, em associação à antibioticoterapia, por 7 a 14 dias, dependendo da evolução clínica.<sup>27</sup>

## Mucormicose

A mucormicose é uma infecção fúngica grave, agudamente fatal, em que há rápida disseminação da infecção favorecida pela capacidade dos fungos em invadir e se propagar dentro dos vasos sanguíneos, resultando em infarto isquêmico do tecido envolvido.<sup>28</sup> Ocorre com maior frequência em pacientes com DM, especialmente com cetoacidose diabética, e em imunossuprimidos. A proporção de pacientes com DM entre os infectados varia bastante conforme a localidade estudada, com redução considerável nas últimas décadas. Em grande parte, isso se deve a uma melhora do controle glicêmico de pacientes com DM, visto que essa infecção geralmente ocorre entre aqueles com mau controle glicêmico e raramente é vista naqueles com controle metabólico adequado. Atualmente, a proporção relatada de pacientes com DM entre os que desenvolvem mucormicose varia desde 6,4 a 88%.<sup>29</sup>

As espécies *Rhizopus* e *Rhizomucor* são os agentes mais comumente implicados na infecção e apresentam tropismo por ambientes ácidos, o que explica a grande associação à cetoacidose diabética. A forma rinocerebral é a mais frequente. Esta, classicamente, origina-se no nariz e nos seios paranasais, produzindo um quadro clínico de febre baixa, dor maciça nos seios paranasais e, às vezes, secreção nasal sanguinolenta fluida. Esses sintomas são seguidos em alguns dias por visão dupla, febre crescente e mal-estar geral. O exame físico pode revelar redução dos movimentos oculares do lado afetado, quemose e

proptose. Uma nítida área delimitada de necrose, respeitando estritamente a linha média, pode surgir no palato duro. A bochecha pode se tornar inflamada, e a invasão fúngica do globo ocular ou da artéria oftálmica pode levar à cegueira. Outros órgãos e sistemas também podem ser acometidos, como o trato gastrointestinal e o pulmão. A mucormicose pulmonar manifesta-se como pneumonia grave progressiva acompanhada de febre alta e sinais de toxemia.<sup>29</sup> O diagnóstico definitivo é obtido por meio de biópsia de áreas suspeitas e envio dos espécimes para estudo histopatológico, coloração pela prata e cultura. A análise histopatológica demonstra a presença de hifas não septadas ou esparsamente septadas, com ramificações em 90°, invadindo tecidos viáveis e, principalmente, vasos sanguíneos. O atraso no diagnóstico pode levar à progressão da infecção, às vezes com necessidade de debridamentos extensos e repetidos, e cirurgias mutiladoras. Exames de imagem são fortemente recomendados para determinar a extensão da doença. O tratamento da mucormicose consiste em estabilização do quadro clínico, anfotericina B intravenosa e debridamento cirúrgico (com ressecção de todo o tecido necrótico). Como tratamento adjuvante, são sugeridas oxigenoterapia hiperbárica e a utilização de fatores estimuladores de colônias granulocíticas.<sup>28</sup> É importante corrigir a cetoacidose e restabelecer a função imunológica do paciente, a fim de inibir a proliferação do fungo e a progressão da doença. A mortalidade atualmente é de cerca de 50% dos casos, mesmo com tratamento adequado.<sup>30</sup>

## Otite externa maligna

A otite externa maligna (OEM) é uma infecção progressiva e grave do canal auditivo externo e base do crânio. Atualmente, trata-se de uma infecção rara, mas tem alta morbidade e é potencialmente fatal.<sup>31</sup> Acomete sobretudo idosos com DM e é causada por *Pseudomonas aeruginosa* em mais de 95% dos casos.<sup>32</sup> Isso, possivelmente, se deve a uma microangiopatia no canal auditivo ou aumento do pH no cerume de pessoas com diabetes.<sup>32,33</sup> No entanto, a suscetibilidade à OEM não tem sido correlacionada com o grau de intolerância à glicose.<sup>32</sup>

A OEM geralmente cursa com dor intensa, não responsiva às medicações tópicas usadas na otite externa aguda. Ao exame físico, o tecido de granulação é frequentemente visível na parte inferior do canal auditivo externo na junção cartilagem-osso. Com o avanço da infecção, pode se desenvolver osteomielite da base do crânio e da articulação temporomandibular, com comprometimento de nervos cranianos, em especial do sétimo, causando paralisia facial.<sup>31,32</sup> Outras complicações do sistema nervoso central são raras, mas podem ser fatais, como meningite, abscesso cerebral e tromboflebite do seio dural.<sup>34</sup>

O diagnóstico de OEM tem como base um conjunto de achados clínicos, laboratoriais e radiográficos. Em geral, a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) sérica são bastante elevadas.<sup>31</sup> Se houver secreção local, é necessário realizar Gram e cultura do material; na presença de sinais de sepse, hemocultura também deve ser realizada. Ressonância nuclear magnética (RNM) é o exame de imagem de escolha para avaliação diagnóstica inicial e determinação da extensão da lesão. Tomografia computadorizada também pode ser útil; assim como cintigrafia com tecnécio, gálio ou

leucócitos marcados. O diagnóstico de OEM muitas vezes é ignorado, o que causa um atraso da terapia efetiva. Deve ser feito diagnóstico diferencial com tumores malignos do conduto auditivo externo, otite externa difusa grave, glomo jugular, colesteatoma, doença de Hans-Schüller-Christian, granulomatose de Wegener, granuloma eosinofílico e carcinoma meníngeo. Biópsia pode ser necessária para diferenciar essa condição de carcinoma espinocelular.

O tratamento tem como base a antibioticoterapia sistêmica prolongada com cobertura para *Pseudomonas*. Em geral, são utilizadas fluoroquinolonas, que levam à cura em 90% dos casos, inicialmente intravenosas com substituição para agentes orais quando houver resposta clínica, queda de VHS e PCR, os quais podem ser dosados sequencialmente para avaliar a resposta ao tratamento. Betalactâmicos com ação antipseudomonas podem ser utilizados se houver resistência a quinolonas. Antibióticos tópicos não têm utilidade no tratamento da OEM e dificultam o isolamento do micro-organismo no canal auditivo. Debridamento local é, por vezes, necessário.<sup>15</sup> O tempo de antibioticoterapia é prolongado (em geral, de 4 a 8 semanas, podendo chegar a meses, conforme a resposta clínica). Oxigênio hiperbárico foi usado em algumas ocasiões com resultados mistos e pode ser considerado tratamento adjuvante para os casos refratários.<sup>35</sup> No entanto, uma revisão Cochrane não encontrou evidências claras para demonstrar a eficácia do tratamento com oxigênio hiperbárico para essa finalidade.<sup>36</sup>

## Colecistite gangrenosa

A colecistite gangrenosa (enfisematosa) é uma infecção grave e incomum, caracterizada pela formação de gás dentro da vesícula biliar. Os micro-organismos mais comumente envolvidos são *Clostridium* sp. (principalmente *C. welchii* – mais comum – e *C. perfringens*), além de Gram negativos como *E. coli* (33%).<sup>37</sup> Em geral, acomete homens idosos com DM. Em mais da metade dos casos, não se detecta cálculo. Sua mortalidade é mais elevada que a da colecistite usual (15 versus 1 a 4%). A apresentação clínica não difere muito dos quadros de colecistite aguda com dor no hipocôndrio direito, descompressão dolorosa e febre baixa, mas tem início súbito e evolução mais rápida. Pode haver crepitação durante a palpação abdominal. É necessário fazer um rápido diagnóstico para iniciar colecistectomia de emergência e antibioticoterapia de amplo espectro. O diagnóstico pode ser feito por ultrassonografia abdominal ou, de preferência, tomografia helicoidal. Possíveis complicações, que ocorrem especialmente quando há atraso do diagnóstico, incluem gangrena, perfuração da vesícula e sepse. O tempo recomendado de antibiótico depende da evolução clínica do paciente.<sup>16</sup>

## Periodontite

Ocorre com maior frequência e maior gravidade em pacientes com DM que na população geral,<sup>38,39</sup> sendo maior o risco em pacientes com DM de longa duração.<sup>37</sup> Há evidências de que a periodontite piora o controle glicêmico em pacientes com DM,<sup>40,41</sup> e o tratamento dessa condição pode ser útil para melhorar o controle glicêmico. No entanto, alguns auto-



res não encontraram benefícios no controle metabólico com o tratamento da doença periodontal.<sup>42</sup> O tratamento depende da gravidade da periodontite. A doença pode ser classificada como leve, moderada ou grave. O tratamento da periodontite leve costuma ser feito com limpeza para remover placas e tártaro. Nos casos moderados, por vezes, é preciso cirurgia; nos casos graves, a necessidade cirúrgica é ainda mais comum, e antibioticoterapia sistêmica pode ser necessária.

## Infecções de pele e partes moles

As infecções envolvendo os pés são as mais frequentes em pacientes com DM, o que será abordado na seção específica deste tema. Além disso, abscessos, celulite, erisipela, infecções fúngicas superficiais (candidíase, onicomicose, intertrigo), piomiosite (infecção bacteriana primária do músculo esquelético com um ou mais abscessos) e fasciite necrosante também ocorrem mais comumente nesses indivíduos.<sup>43,44</sup> Vulvovaginite e balanite por *Candida* são particularmente comuns em pacientes com controle metabólico inadequado.<sup>45</sup>

A fasciite necrosante tem alta gravidade, com risco de rápida evolução para sepse.<sup>46</sup> Deve ser suspeitada sempre que o paciente apresentar febre e dor local intensa, geralmente com poucos sinais inflamatórios na pele suprajacente, acompanhados por sinais de toxicidade sistêmica.<sup>46</sup> Na maioria das vezes, ocorre formação de gás, que pode apresentar crepitação palpável e ser identificada por radiografia simples. Os locais mais afetados são as extremidades, períneo e parede abdominal. Nos pacientes com DM, a infecção é tipicamente polimicrobiana, com germes anaeróbios e aeróbios. O tratamento exige início precoce de antimicrobianos com cobertura para anaeróbios e debridamento cirúrgico agressivo, além de medidas de suporte. Alguns autores sugerem benefícios da utilização de oxigênio hiperbárico.

Outra infecção mais frequente em pessoas com DM do que na população geral é a piomiosite, infecção purulenta primária da musculatura estriada esquelética, frequentemente acompanhada por um ou mais abscessos intramusculares.<sup>47</sup> É mais comum em países tropicais, raramente encontrada em outras regiões. O *Staphylococcus aureus* é o agente causador na maioria dos casos. Inicialmente, o paciente se apresenta com dor leve, edema e induração local, com ou sem febre. Cerca de 10 a 21 dias após o início dos sintomas, a dor já é mais intensa, o paciente fica febril, e, à punção, já se pode obter secreção purulenta. Após essa fase, iniciam-se as manifestações de sepse, e a lesão inicial se torna extremamente dolorosa e eritematosa. O tratamento consiste na drenagem cirúrgica de todos os abscessos e antibioticoterapia sistêmica com penicilinas resistentes à penicilinase (como a oxacilina), ou cefalosporinas de primeira geração (por exemplo, cefazolina).<sup>48</sup> Considerando a prevalência elevada de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina em diversos locais, a *Infectious Diseases Society of America* atualmente recomenda vancomicina como tratamento empírico inicial para essa condição.<sup>49</sup>

Vale ressaltar que o *Staphylococcus* resistente à metilina com fenótipo comunitário (MRSA-ca) deve ser considerado em casos em que não há resposta aos esquemas antimicrobianos iniciais. É necessária a coleta de culturas de secreções e swabs de vigilância para identificar precocemente a colonização por esse micro-organismo e ajustar o esquema terapêutico.<sup>17</sup>

## Hepatite viral

Pacientes com hepatite C apresentam maior prevalência de DM2. Por outro lado, pacientes com DM têm alta prevalência de sorologia positiva para hepatite C.<sup>49</sup> Por isso, em pacientes com DM e manifestações clínicas e/ou exames laboratoriais que sugiram doença hepática, devemos solicitar exame sorológico para a detecção do anticorpo contra o vírus C.<sup>50</sup>

Além disso, pacientes com DM apresentam risco de contrair o vírus da hepatite B duas vezes maior que na população geral. Por isso, atualmente, recomenda-se vacinação para essa doença viral em todos com DM. Em pacientes com 60 anos ou mais, a diferença de risco não obteve significância estatística; assim, nesse subgrupo, a vacina é questionável.<sup>51,52</sup>

## Tuberculose

DM e tuberculose são comuns em países em desenvolvimento e frequentemente coexistem. O risco de um paciente com DM desenvolver tuberculose é 2,44 a 8,33 vezes maior que na população geral. A frequência de tuberculose multirresistente também é mais elevada nesse grupo.<sup>53</sup> A apresentação clínica da tuberculose em pacientes com DM é semelhante à apresentação geral da tuberculose. A radiografia de tórax pode apresentar alterações consideradas típicas (predominância nos lobos superiores) atípicas, acometendo predominantemente os lobos inferiores, geralmente associadas a cavidades.<sup>54</sup> Estas são mais frequentes nessas pessoas, o que representa maior carga bacilar. A mortalidade e o risco de recidiva são superiores aos da população geral.<sup>55</sup>

## *Helicobacter pylori*

Pacientes com sorologia positiva para *H. pylori* apresentam risco 2,7 vezes maior de DM que a população geral.<sup>56</sup> A soropositividade também está associada a níveis mais elevados de hemoglobina glicada.<sup>57</sup>

## Infecções perioperatórias

O DM está associado a um aumento do risco de infecções em feridas operatórias, possivelmente por um efeito deletério da hiperglicemia na quimiotaxia, fagocitose e aderência de granulócitos. A melhora do controle glicêmico no período perioperatório pode reduzir o risco de infecções em pacientes submetidos à cirurgia.<sup>58</sup>

## Controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus na vigência de infecção sistêmica

Infecções aumentam o risco de hiperglicemia em pacientes com DM. A hiperglicemia pode ser um sinal de desenvolvimento de infecção, o que é particularmente útil naqueles com DM idosos ou em terapia intensiva, nos quais



a coleta de história clínica pode estar prejudicada. Nestes, o aparecimento de hiperglicemia sem outras manifestações clínicas pode ser um sinal de alerta para o aparecimento de alguma infecção incipiente.<sup>59</sup>

As infecções podem desencadear complicações agudas da doença, como a cetoacidose diabética e o estado hiperosmolar. Isso se deve ao aumento da secreção de hormônios contrarreguladores em resposta ao estresse, que podem aumentar a resistência à insulina.<sup>59</sup> Para diminuir o risco dessas complicações, recomenda-se que pacientes com DM, especialmente aqueles que usam insulina, na vigência de infecções sistêmicas, aumentem o número de monitorações de glicemia capilar e a ingesta hídrica, a fim de evitar a desidratação. Em usuários de insulina, pode haver necessidade de aumento de sua dose; por outro lado, diminuição da dose necessária de insulina pode ocorrer por diminuição de ingesta de carboidratos, náuseas e vômitos. Em pacientes com quadros graves e sepse, pode ser necessária a infusão contínua de insulina venosa. Em pacientes com DM1, recomenda-se checar cetonúria ou cetonemia no sangue capilar naqueles com infecções que apresentem glicemia acima de 250 mg/dL.<sup>60</sup>

Nos pacientes com DM que apresentam infecções sistêmicas e que realizam tratamento com medicações não insulínicas, pode ser necessária a insulinização temporária. A metfor-

mina deve ser suspensa temporariamente entre aqueles com infecções sistêmicas, pois sua manutenção nessas situações pode aumentar o risco de acidose láctica.<sup>61</sup>

Alguns antimicrobianos podem ter repercussões no controle glicêmico. As fluoroquinolonas, especialmente moxifloxacino e gatifloxacino, têm sido associadas tanto à hiperglicemia,<sup>62</sup> por vezes graves. Esses efeitos têm sido associados a mudanças induzidas pela substância na secreção de insulina. Eventos disglucêmicos foram avaliados em 78.433 novos usuários com diabetes de terapia ambulatorial oral com levofloxacino, ciprofloxacino e moxifloxacino em comparação com outros antibióticos. Nesse estudo, a razão de chance de hiperglicemia associada a fluoroquinolonas foi de 1,75 a 2,48 (dependendo da substância usada) e para hipoglicemia foi de 1,46 a 2,13, sendo maior nos dois casos com moxifloxacino do que com ciprofloxacino e levofloxacino.<sup>63</sup> Assim, ao utilizar fluoroquinolonas na prática clínica para pacientes com DM, é necessário estar atento a possíveis mudanças no perfil glicêmico. Sulfametoxazol + trimetoprima, pentamidina, quinidina e quinino também podem causar hipoglicemias.<sup>64</sup> Em pacientes com DM e tuberculose, o uso de rifampicina pode piorar o controle glicêmico naqueles que usam sulfonilureias ou tiazolidinedionas, pois isso interfere na ação dessas substâncias.<sup>65</sup>

## Referências bibliográficas

- Delamare M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 1997;14(1):29-34.
- Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T, Wiersinga WJ. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(4):379-88.
- Magliano DJ, Harding JL, Cohen K, Huxley RR, Davis WA, Shaw JE. Excess risk of dying from infectious causes in those with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1274-80.
- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1906-12.
- Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(1):95-108.
- Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect.* 1997;119(3):335-41.
- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(37):822-5.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;53(7):617-30.
- Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico. Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília; 2015. [acesso em 2019 out 07]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/30/Informe-Cp-Influenza---25-03-2015-FINAL.pdf>
- Guia de vacinação de pacientes especiais da Sociedade Brasileira de Imunologia. 2013-2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4. ed. Brasília, DF; 2014.
- de Lastours V, Foxman B. Urinary tract infection in diabetes: epidemiologic considerations. *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16(1):389.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012;44(4):375-93.
- Gorter KJ, Hak E, Zuithoff NP, Hoepelman AI, Rutten GE. Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Fam Pract.* 2010;27(4):379-85.
- Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):91-104.
- Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Inf Dis Clin N Amer.* 1997;11(3):735-50.

18. Zhanell GG, Harding GK, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis*. 1991;13(1):150-4.
19. Schneeberger C, Kazemier BM, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in special patient groups: women with diabetes mellitus and pregnant women. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(1):108-14.
20. Harding GK, Zhanell GG, Nicolle LE, Cheang M; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1576-83.
21. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AI. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2222-7.
22. Rossi P, Oliveira RB, Tavares W, Lopes HV, Anderson MIP, Simões R. Bacteriúria Assintomática. *Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar*; 2011. p. 1-10.
23. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643-54.
24. Edelstein H, McCabe RE. Perinephric abscess: modern diagnosis and treatment in 47 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(2):118-31.
25. Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:5-26.
26. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S35-43.
27. Kursun EI, Turunc T, Demiroglu YZ, Alişkan HE, Arslan AH. Evaluation of 28 cases of mucormycosis. *Mycoses*. 2015;58(2):82-7.
28. Reñé R, Mas A, Villabona CM, Ricart MC, Bassa A, Tolosa F. Otitis externa maligna and cranial neuropathy. *Neurologia*. 1990;5(7):222-7.
29. Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med*. 1988;85(3):391-8.
30. Barrow HN, Levenson MJ. Necrotizing 'malignant' external otitis caused by *Staphylococcus epidermidis*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118(1):94-6.
31. Schwarz GA, Blumenkrantz MJ, Sundmäger WL. Neurologic complications of malignant external otitis. *Neurology*. 1971;21(11):1077-84.
32. Vaisman F, Vaisman M, Rodacki M. Infecção no paciente diabético. In: Milech A, Oliveira JEP, Zajdenverg L, Rodacki M, editores. *Rotinas de diagnóstico e tratamento do diabetes mellitus*. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2014; p. 647-63.
33. Davis JC, Gates GA, Lerner C, Davis MG Jr, Mader JT, Dinesman A. Adjuvant hyperbaric oxygen in malignant external otitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118(1):89-93.
34. Phillips JS, Jones SE. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD004617.
35. Garcia-Sancho Tellez L, Rodriguez-Montes JA, Fernandez de Lis S, Garcia-Sancho Martin L. Acute emphysematous cholecystitis. Report of twenty cases. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(28):2144-8.
36. Rocha JL, Baggio HC, Cunha CA, Niclewicz EA, Leite SAO, Baptista MIDK. Aspectos relevantes da interface entre diabetes mellitus e infecção. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(3):221-9.
37. Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Kontturi-Närhi V, Markkanen H, Koivisto AM, et al. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1998;69(9):962-6.
38. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2006;20(1):59-68.
39. Oliver RC, Tervonen T. Diabetes – a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol*. 1994;65(5 Suppl):530-8.
40. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1085-93.
41. Serrano C, Pérez C, Sabogal D. Effect of periodontal therapy on metabolic control and an inflammatory mediator in type 2 diabetic subjects: a report on 17 consecutive cases. *J Int Acad Periodontol*. 2012;14(2):26-34.
42. Sader HS, Jones RN, Silva JB, SENTRY Latin American Participants Group. Skin and soft tissue infections in Latin American medical center: Four-year assessment of the pathogen frequency and antimicrobial susceptibility patterns. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(3):281-8.
43. Sinert R, Adamson O, Johnson E, Tran D, Silverberg M. The incidence of previously undiagnosed diabetes mellitus in patients with soft tissue infections. *Acad Emerg Med*. 2001;8:538.
44. Nyirjesy P, Sobel JD. Genital mycotic infections in patients with diabetes. *Postgrad Med*. 2013;125(3):33-46.
45. Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA. Necrotizing fasciitis. *Chest*. 1996; 110(1):219-29.
46. Ustin JS, Malangoni MA. Necrotizing soft-tissue infections. *Crit Care Med*. 2011;39(9):2156-62.
47. Polizelli DV, Geraldino GC, Narvaes E, Funes E, de Toledo RA, Menin Rde C. Pyomyositis associated with diabetes mellitus and liver cirrhosis. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(4):472-7.
48. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):e10-52.
49. Thuluvath PJ, John PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race. A case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(2):438-41.
50. Leite N. Diabetes e fígado. In: Milech A, Oliveira JEP, Zajdenverg L, Rodacki M, editores. *Rotinas de diagnóstico e tratamento do diabetes mellitus*. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2014. p. 613-33.
51. Reilly ML, Poissant T, Vonderwahl CW, Gerard K, Murphy TV. Incidence of acute hepatitis B among adults with and without diabetes, 2009-2010. In: 49th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America and the HIV Medicine Association, 2011; Boston.

52. American Diabetes Association. Foundations of Care: Education, Nutrition, Physical Activity, Smoking Cessation, Psychosocial Care, and Immunization Diabetes Care. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S20-30.
53. Rawat J, Sindhwani G, Biswas D. Effect of age on presentation with diabetes: Comparison of nondiabetic patients with new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Lung India*. 2011;28(3):187-90.
54. Pérez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Salazar-Lezama MA, Vargas MH. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(5):455-61.
55. Seiscento M. Tuberculose em Situações Especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal. *Pulmão RJ*. 2012;21(1):23-26.
56. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):520-5.
57. Chen Y, Blaser MJ. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glycated hemoglobin levels. *J Infect Dis*. 2012; 205(8):1195-202.
58. King JT Jr, Goulet JL, Perkal MF, Rosenthal RA. Glycemic control and infections in patients with diabetes undergoing non-cardiac surgery. *Ann Surg*. 2011;253(1):158-65.
59. Sentochnik DE, Eliopoulos I. Infection and diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, editores. *Joslin's diabetes mellitus*. 14. ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1017-34.
60. Laffel L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(4):707-23.
61. Silvestre J, Carvalho S, Mendes V, Coelho L, Tapadinhas C, Ferreira P, et al. Metformin-induced lactic acidosis: a case series. *J Med Case Rep*. 2007;1:126.
62. El Ghandour S, Azar ST. Dysglycemia associated with quinolones. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(3):168-71.
63. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):971-80.
64. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):741-5.
65. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, van der Ven AJ, van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Health*. 2010;15(11):1289-99.

# Depressão no diabetes *mellitus*: diagnóstico e conduta

## Introdução

A depressão é uma das comorbidades mais frequentemente observadas em indivíduos com diabetes. Em termos gerais, a prevalência de transtorno depressivo maior associado à doença pode ser 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*.<sup>1,2</sup>

Os fatores associados a essa ampla prevalência são múltiplos: a utilização de diferentes instrumentos/questionários para o diagnóstico de depressão, a grande heterogeneidade das amostras, a dificuldade em definir se o pessimismo é uma resposta realista a uma situação específica (doença crônica) ou uma manifestação real de um transtorno depressivo. Infelizmente, a despeito dessa alta prevalência, estudos demonstram que a depressão é subdiagnosticada: apenas 1/3 dos indivíduos com diabetes e depressão recebe o diagnóstico adequado.<sup>3</sup>

## Rastreamento

- O *screening* de rotina para sintomas depressivos deve ser feito em populações de alto risco para o desenvolvimento de transtorno depressivo, tais como pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2, mulheres com diabetes gestacional e diabetes pós-parto;<sup>4</sup> (B)
- O *screening* anual deve ser realizado em todos os pacientes com diabetes *mellitus*, especialmente naqueles com sintomas prévios de depressão;<sup>4</sup> (B)
- O rastreio deve ser considerado ao diagnóstico de diabetes ou quando existe alguma mudança da condição médica do paciente – aparecimento de complicações, por exemplo.<sup>4</sup> (B)

## Importância do diagnóstico e referenciamento

Durante a abordagem diagnóstica, é preciso, ainda, enfatizar a necessidade de diferenciar sintomas de transtorno depressivo maior daqueles que são manifestação direta do próprio 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 a 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 com diabetes.<sup>5,6</sup>

- Na presença de qualquer resultado positivo para o diagnóstico de depressão detectado por meio das escalas descritas, o paciente deve receber avaliação específica por psiquiatra para o manejo do quadro; (B)
- Quando indicado acompanhamento clínico, o profissional de saúde mental com experiência em terapia cognitivo-comportamental deve ser incorporado à equipe para tratamento multidisciplinar.<sup>4</sup> (A)

## Depressão e controle glicêmico

Sintomas de depressão que ainda não preenchem os critérios diagnósticos para transtorno depressivo maior, como humor deprimido, diminuição do interesse por cuidados pessoais, perda de energia e dificuldade de concentração, são bastante comuns entre pacientes com diabetes e se associam a diminuição do autocuidado. Sabidamente, o aumento do risco de complicações e de mortalidade precoce se estende aos que apresentam sintomas de depressão subclínicos, o que reforça a relação crescente entre a gravidade dos sintomas depressivos e o pior prognóstico do diabetes.<sup>7,8</sup>

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 pessoas com diabetes tipo 2 ao longo de 5 anos.<sup>9</sup>

- A presença de depressão tem impacto negativo sobre o controle metabólico, e, por sua vez, o mau controle metabólico pode piorar consideravelmente a depressão; (B)
- Indivíduos com diabetes e histórico atual ou passado de depressão ou uso de medicações antidepressivas devem ser reavaliados rotineiramente quanto à recorrência de seus sintomas depressivos.<sup>10</sup> A integração dos cuidados de saúde mental ao tratamento clínico poderá ter impacto positivo no controle do diabetes. (C)

## Depressão e complicações crônicas

Há vasta evidência na literatura de que a depressão em indivíduos com diabetes aumenta o risco de complicações crônicas. A depressão tem sido relacionada com hipoglicemia,<sup>2</sup> maior risco de complicações micro e macrovasculares, maior gravidade das complicações e aumento da percepção das limi-

tações funcionais decorrentes do diabetes, conforme demonstrado em metanálise publicada por DeGroot *et al.*<sup>11</sup>

Na população brasileira, os achados são similares: um estudo brasileiro em pacientes com diabetes tipo 2 encontrou não apenas elevada prevalência de depressão, como também correlação positiva entre a gravidade do quadro depressivo e a gravidade da polineuropatia diabética distal simétrica.<sup>12</sup>

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 diabetes.<sup>13</sup> 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 efeitos.<sup>14</sup>

## Tratamento

Embora até agora uma correlação causal entre as doenças não tenha sido comprovada, a consistência da associação justifica um intenso empenho para identificar e tratar a depressão em pacientes com diabetes, dadas as implicações clínicas correlatas: piora do controle glicêmico, maior risco de complicações pelo diabetes, piora do prognóstico e, até mesmo, aumento de mortalidade.<sup>11,14</sup>

- O tratamento adequado do transtorno depressivo pode levar à diminuição de morbidade e mortalidade pelo diabetes e deverá ser feito por profissional de saúde mental habilitado.<sup>15</sup>

O encaminhamento para um profissional de saúde mental (psiquiatra) com experiência em diabetes deverá ser imediato

na presença de sintomas que sugiram associação a transtorno alimentar, ansiedade, prejuízo da capacidade de julgamento ou autocuidados e ideação suicida.<sup>16</sup>

O tratamento psicoterápico também é fundamental, sobretudo para os casos de depressão leve. Dentre as diferentes formas de psicoterapia, aquelas que têm estudos controlados e demonstram efetividade no tratamento de episódios depressivos são a psicoterapia cognitiva,<sup>17</sup> a psicoterapia interpessoal<sup>18</sup> e a psicoterapia de solução de problemas.<sup>19</sup> Tais evidências se referem a casos de depressão leve a moderada. Cabe ao psiquiatra avaliar a indicação de psicoterapia, bem como encaminhar o paciente a esse tratamento.

A intervenção terapêutica deve contemplar não só o tratamento da depressão (remissão com antidepressivos e/ou psicoterapia) como também a melhora do estresse emocional por meio de incentivo à atividade física, psicoterapia e grupos de discussão com equipes multidisciplinares.

## Conclusão

O diagnóstico e o tratamento da depressão em pacientes com diabetes são de grande importância, pois evitam 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 abrangente e multidisciplinar, incluindo adequado suporte emocional e comportamental, poderá trazer benefício clínico para a maioria dos pacientes com a doença.

## Referências bibliográficas

1. 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.
2. 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.
3. Lustman PJ, Harper GW. Nonpsychiatric physicians' identification and treatment of depression in patients with diabetes. *Compr Psychiatry.* 1987;28(1):22-7.
4. American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl. 1):S28-S37.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Lustman PJ, Clouse RE. Relationship of psychiatric illness to impotence in men with diabetes. *Diabetes Care.* 1990;13(8):893-5.
9. 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.
10. de Groot M, Crick KA, Long M, Saha C, Shubrook JH. Lifetime duration of depressive disorders in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(12):2174-81.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Peyrot M. Depression: a quiet killer by any name. *Diabetes Care.* 2003;26(10):2952-3.
15. 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.
16. Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J Clin Psychol.* 2001;57(4):457-78.



17. 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.
18. Weissman MM, Markowitz JC. Interpersonal psychotherapy: current status. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(8):599-606.
19. 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.

# Demências e diabetes *mellitus*

Muitos estudos de coorte populacional demonstram que o diabetes *mellitus* (DM), tanto o tipo 1 quanto o tipo 2, estão associados a um aumento no risco de alterações cognitivas, desde um declínio cognitivo leve até quadros demenciais “plenos”. Essa associação está presente tanto para a demência vascular quanto para a doença de Alzheimer (DA), embora a magnitude do risco seja muito maior para a primeira. Os níveis mais elevados de glicemia estão associados a quadros demenciais, mesmo em indivíduos sem diabetes, embora o aumento na resistência à insulina pareça ser um fator mais importante que a hiperglicemia *per se*.

Em um estudo de coortes, a prevalência de comprometimento cognitivo clinicamente relevante foi cinco vezes maior entre os participantes com DM1 (28% versus 5%;  $p < 0,0001$ ), independentemente da escolaridade, idade ou pressão arterial. O comprometimento cognitivo foi relacionado à média de hemoglobina glicada (HbA1c) em 14 anos, especialmente quando esta se mantinha  $> 7,5\%$ , e em pacientes com complicações microvasculares, como retinopatia proliferativa (OR: 2,8;  $p = 0,01$ ) e polineuropatia simétrica distal (OR: 2,6;  $p = 0,03$ ). Além do mau controle glicêmico crônico (hiperglicemia crônica), a maior frequência de episódios de hipoglicemia grave e a idade de início do DM1 parecem ser fatores significativos que influenciam a função cognitiva na DM1.

Com relação ao DM2, uma metanálise com 28 estudos observacionais mostrou um aumento de 73% no risco de quadros demenciais como um todo, com um aumento de 56% no risco de DA e de 127% no risco de demência vascular. Da mesma forma que no DM1, foi observada uma correlação inversa entre os níveis de HbA1c e medidas cognitivas, sugerindo que um controle glicêmico pior esteja associado a um maior declínio cognitivo. A ocorrência de episódios hipoglicêmicos graves também esteve associada a maior risco de demência entre uma coorte de pacientes com DM2, reforçando a necessidade de cautela na busca de um controle glicêmico rígido em adultos mais velhos.

Alguns mecanismos biológicos foram postulados para explicar os mecanismos por meio dos quais o diabetes poderia aumentar o risco de quadros demenciais: mecanismos vasculares (microangiopatia), efeitos tóxicos diretos da hiperglicemia, aumento na resistência à insulina cerebral, aumento na formação de produtos finais de glicação avançada (AGE) e competição pela enzima degradadora de insulina, resultando em degradação reduzida de beta-amiloide, com aumento do depósito dessa proteína. As alterações microvasculares explicam a forte associação entre diabetes e demência vascular.

Ainda não está claro se o tratamento eficaz do diabetes reduz o risco de demência independentemente de outras intervenções. Os resultados cognitivos não foram diferentes entre os indivíduos randomizados para controle glicêmico intensivo versus aqueles submetidos a cuidados usuais em um subconjunto do estudo ACCORD – ACCORD MIND – quando avaliado após 40 meses de seguimento.

Pelo exposto, é totalmente compreensível a recomendação formal feita pela *American Diabetes Association* de que “todos os pacientes idosos com DM2 sejam avaliados para a presença de declínio cognitivo na sua consulta inicial e, depois, anualmente”.

## Recomendações

- Pacientes com DM têm risco aumentado de alterações cognitivas e quadros demenciais (A);
- O mau controle glicêmico crônico parece ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de alterações cognitivas (A);
- Não está claro se o tratamento do diabetes diminui o risco de desenvolver as alterações cognitivas (B);
- Todos os pacientes idosos com DM devem ser avaliados para a presença de alterações cognitivas (A).

## Bibliografia consultada

1. Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2009;52(6):1031-9.
2. Whitmer RA, Karter A, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565-72.
3. Nunley KA, Rosano C, Ryan CM, Jennings JR, Aizenstein HJ, Zgibor JC, et al. Clinically Relevant Cognitive Impairment in Middle-Aged Adults With Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1768-76.
4. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Pattyn N, Buyse L, Piacentini MF, et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J Diabetes*. 2014;6(6):499-513.

5. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(10):591-604.
6. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S139-S147

# Diabetes *mellitus* e lipodistrofia associada ao HIV

## Introdução

No Brasil, de 1980 a junho de 2018, foram identificados 926.742 casos da síndrome da imunodeficiência humana adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS); nos últimos 5 anos, o país tem registrado média anual de 40 mil novos casos.<sup>1</sup> Felizmente, 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 possibilitou o controle da re-

plicação viral a níveis mínimos e a manutenção de um *status* imunológico capaz de prevenir a instalação do estado de imunodeficiência característico da AIDS, reduzindo a morbimortalidade por doenças oportunistas e aumentando a sobrevivência das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) a taxas semelhantes às da população geral.<sup>2</sup> Devido a esse avanço, atualmente, a TARV está indicada a todos os pacientes, ao diagnóstico da infecção pelo HIV, independentemente do *status* imunológico. Diversas classes de ARV, com diferentes mecanismos de ação, estão disponíveis e são utilizados sob a forma de combinações de três ou mais medicações (Tabela 1).

**Tabela 1.** Antirretrovirais atualmente utilizados.

Classe	Nome	Abreviatura	Ano de aprovação no FDA
Inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos (ITRN)	Zidovudina	AZT	1987
	Lamivudina	3TC	1995
	Abacavir	ABC	1998
	Tenofovir	TFD	2001
	Entricitabina*	FTC	2003
Inibidores da transcriptase reversa análogos não nucleosídeos (ITRNN)	Nevirapina	NVP	1996
	Efavirenz	EFZ	1998
	Etravirina*	ETR	2008
	Rilpivirina*	RPV	2011
Inibidores da protease (IP)	Doravirina*	DOR	2018
	Ritonavir	RTV	1996
	Atazanavir	ATV	2003
	Fosamprenavir	FPV	2003
	Tipranavir*	TPV	2005
Inibidor de fusão	Darunavir	DRV	2006
Inibidor de entrada ou antagonista CCR-5	Enfuvirtida	T-20	2003
	Maraviroc	MVC	2007
Inibidores da integrase (IINT)	Raltegravir	RAL	2007
	Dolutegravir	DTG	2013
Potencializador farmacocinético	Cobicistate*	COBI	2014
Inibidor pós-adesão	Ibalizumabe*	IBA	2018

\* Indisponíveis no Brasil.

Apesar dos inequívocos benefícios da TARV combinada, a ampla utilização desses fármacos tem sido associada a graus variados de disfunção do tecido adiposo e lipodistrofia,

além de elevada incidência de distúrbios metabólicos, especialmente resistência à insulina (RI), diabetes *mellitus* (DM) e dislipidemia, promovendo aumento do risco para as doenças

cardiovasculares (DCV).<sup>3</sup> Embora os efeitos da TARV contêmam a proliferação viral maciça e a progressão da doença, ocorre persistente multiplicação do HIV no tecido linfóide de diversos sítios, incluindo o sistema nervoso central, o trato gastrointestinal e o próprio tecido adiposo, locais considerados santuários de replicação viral, o que permite o estabelecimento de um estado de atividade inflamatória crônica.<sup>4</sup>

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 para as alterações metabólicas e as DCV, assim como 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.<sup>5-7</sup> Ademais, o aumento do número de PVHIV que hoje alcançam a sexta ou sétima década de vida promove um maior risco para tais desfechos.<sup>6</sup>

## 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.<sup>8-12</sup> Sabe-se que a TARV (em especial, as drogas de primeira geração) pode promover aumento do risco de RI e DM por diferentes mecanismos, incluindo ganho de peso após o início do tratamento,<sup>13,14</sup> redução da expressão do transportador de glicose tipo 4 (*glucose transporter type 4*, GLUT4),<sup>15</sup> redução da liberação de insulina pelas células  $\beta$ ,<sup>16</sup> disfunção mitocondrial, apoptose de adipócitos diferenciados<sup>17</sup> e aumento de mediadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral e proteína C reativa.<sup>18</sup> Além disso, a inflamação sistêmica crônica está associada a aumento da incidência de DM.<sup>19,20</sup>

Os primeiros estudos que avaliaram os distúrbios do metabolismo da glicose em PVHIV datam do início dos anos 2000. O risco de intolerância à glicose e DM nesses pacientes tem sofrido mudança ao longo de diferentes períodos de observação. Em 2000, Hadigan *et al.* demonstraram que 1/3 dos pacientes com HIV apresentava intolerância à glicose e 7% apresentavam diabetes não diagnosticado.<sup>21</sup> O *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) reportou taxa de prevalência de 14% de DM entre homens com HIV recrutados entre 1999 e 2003.<sup>8</sup> De Wit *et al.*, em 2008, reportaram uma taxa de incidência de 5,7/mil pessoas/ano em indivíduos com HIV, sendo observado maior risco entre aqueles em uso dos ITRN (zidovudina e estavudina).<sup>9</sup>

Mais recentemente, um estudo de coorte de base populacional dinamarquês, com aproximadamente 5 mil pacientes, demonstrou que o risco de DM foi três vezes maior em PVHIV tratadas entre 1996 e 1999, não havendo aumento do risco de DM naqueles tratados entre 1999 e 2010. Esses autores demonstraram que o uso de indinavir, saquinavir, estavudina e didanosina (drogas não utilizadas nos esquemas atuais) foi associado a maior risco de DM.<sup>10</sup> Um outro estudo, reali-

zado com cerca de 7 mil PVHIV comparados a 7 mil adultos sem HIV de uma base de dados do sistema de saúde de um estado norte-americano, revelou que entre 1994 e 2003 houve maior taxa de incidência de DM e que, ao contrário, entre o período de 2004 a 2011, houve uma menor incidência de DM entre PVHIV *versus* controles HIV negativos.<sup>22</sup>

Esses estudos têm corroborado que os efeitos dos atuais esquemas de TARV sobre a glicemia são modestos na maioria dos pacientes. Recente estudo longitudinal demonstrou que a incidência de RI em PVHIV tratados com os novos ARV foi de 21%,<sup>23</sup> denotando redução quando comparada às estimativas de 35 a 63% de RI em pacientes em uso dos ARV mais antigos.<sup>24,25</sup>

Drogas específicas dentre as principais classes de ARV, como tenofovir e abacavir (ITRN), darunavir e atazanavir (IP) e dolutegravir e raltegravir (IINT), têm sido associadas a um perfil metabólico mais favorável e são preferíveis nos esquemas mais modernos.<sup>26</sup> No entanto, apesar de esses ARV serem menos tóxicos para a função e metabolismo celular, os esquemas de TARV atuais também têm falhado em eliminar completamente o risco de disfunção metabólica em PVHIV.<sup>27</sup>

Não se pode desconsiderar a influência do peso corporal sobre tais desfechos. Sabe-se que ocorre aumento do índice de massa corpórea (IMC) em pacientes em uso de TARV, mesmo após muitos anos de seu início e especialmente entre aqueles com menor IMC basal e que iniciaram o tratamento em estágios avançados da infecção pelo HIV, independentemente da classe de ARV utilizada.<sup>28</sup> O ganho de peso observado em muitos pacientes logo após o início da TARV pode ser devido à redução do metabolismo basal em decorrência da supressão da viremia plasmática, da redução dos efeitos anorexígenos das citocinas inflamatórias sobre o hipotálamo e da redução do catabolismo proteico.<sup>29,30</sup> Por outro lado, a etiologia do ganho de peso que ocorre após a troca de ARV em pacientes com RNA viral plasmático indetectável permanece incerta. Além disso, a epidemia de obesidade e diabetes observada em todo o mundo afeta os PVHIV tão dramaticamente quanto a população geral.<sup>31</sup>

Recentemente, alguns estudos com um pequeno número de pacientes têm associado o uso dos IINT a um inesperado ganho de peso e aumento de hemoglobina glicada (HbA1c).<sup>32</sup> Novos casos de hiperglicemia de aparecimento após o início do uso de IINT também têm sido relatados.<sup>33</sup> Os mecanismos ainda são desconhecidos. Postula-se um efeito dessa classe na biodisponibilidade do magnésio, alterando a sinalização da insulina.<sup>34</sup> Recomenda-se monitoramento da glicemia após o início dessas drogas. Estudos mais robustos, com maior número de pacientes e controle de variáveis de confusão, são necessários para esclarecer esses achados.

Por fim, está bem definido que os fatores de risco clássicos, como idade, IMC e aspectos genéticos, são associados ao desenvolvimento de DM nessa população.<sup>35</sup> Além disso, outras condições clínicas comumente encontradas nesses indivíduos, como uso de antipsicóticos atípicos, opioides e corticosteroides, coinfeção pelo vírus da hepatite C, hipogonadismo e a própria lipodistrofia associada ao HIV (LAHIV), constituem fatores de risco adicionais para DM.<sup>35,36</sup>



## Manejo da resistência à insulina e do diabetes *mellitus* na infecção pelo HIV

O manejo do DM em PVHIV deve seguir as orientações destinadas à população geral. No entanto, algumas particularidades devem ser levadas em consideração, principalmente sobre o uso da HbA1c e a potencial interação entre os antidiabéticos orais e a TARV.<sup>35</sup>

A dosagem de HbA1c tem sido utilizada como critério diagnóstico para DM. Contudo, na presença de condições que influenciam a meia-vida das hemácias, como anemia hemolítica, gravidez, entre outras, esse parâmetro não deve ser utilizado com esse fim.<sup>37</sup> Diversos estudos têm demonstrado que os níveis de HbA1c podem ser subestimados em pacientes com HIV.<sup>38,39</sup> O aumento do volume corpuscular médio (VCM) frequentemente observado naqueles em uso de ITRN (especialmente abacavir) e a redução dos linfócitos T CD4 tem sido associados a menores valores de HbA1c.<sup>40</sup> Assim, recomenda-se que a glicemia de jejum e o teste de tolerância à glicose sejam utilizados para o diagnóstico de DM em PVHIV.<sup>41</sup> A glicemia de jejum deve ser feita de 1 a 3 meses após o início ou troca de TARV e a cada 6 a 12 meses a partir de então.<sup>35</sup>

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.<sup>42</sup> O monitoramento e manejo das complicações micro e macrovasculares relacionadas ao DM também 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),<sup>42</sup> além de atividade física aeróbica moderada a intensa (no mínimo, 150 minutos por semana), tem impacto significativo sobre o controle glicêmico e o curso do DM, sendo recomendações importantes para a maioria dos pacientes.<sup>43</sup>

Alguns estudos têm questionado a validade de extrapolar as evidências sobre o impacto das intervenções dietéticas e da atividade física em indivíduos sem infecção pelo HIV para PVHIV. Reeds *et al.* demonstraram que mulheres com HIV que perderam similar quantidade de peso à de mulheres sem HIV não apresentaram melhora equivalente na sensibilidade à insulina e metabolismo lipídico.<sup>44</sup> Sabe-se que a atividade física pode influenciar positivamente o metabolismo de glicose e lipídeos, mas estudos randomizados controlados para avaliar o tipo e a quantidade de atividade necessária para produzir tais benefícios ainda são escassos.

Com relação ao tratamento farmacológico, a metformina (MTF) consiste em droga de primeira linha. Alguns estudos demonstraram que a MTF promove redução da gordura visceral e da RI,<sup>21</sup> além de melhora do perfil lipídico, com redu-

ção de triglicérides<sup>45</sup> e aumento do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c),<sup>46</sup> porém esses dados não foram confirmados por outros autores.<sup>47</sup>

Atenção especial quando da coadministração de MTF com dolutegravir, tendo em vista que essa medicação pode aumentar a concentração sérica de MTF (recomenda-se a dose de 1 g ao dia de MTF; doses maiores podem ser utilizadas com monitoramento clínico da resposta e da toxicidade).<sup>48</sup> Outro ponto importante é quanto ao uso de MTF em pacientes com alto risco de nefropatia que estejam em uso de tenofovir e/ou atazanavir, fármacos com maior potencial nefrotóxico.<sup>49,50</sup> Monitoramento regular da função renal é recomendado 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 as glitazonas, no lugar da MTF.<sup>47</sup> Além disso, a MTF deve ser usada com cautela em pacientes com história prévia de acidose láctica.<sup>51</sup>

Como terapia de segunda linha, podem ser utilizadas todas as demais classes de antidiabéticos orais e/ou insulina,<sup>35</sup> podendo ser ressaltadas algumas considerações específicas:

- A pioglitazona é uma opção farmacológica 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,<sup>45</sup> podendo trazer discreto aumento de adiposidade subcutânea periférica em pacientes com lipodistrofia,<sup>52,53</sup> embora esse benefício seja contestado.<sup>54</sup> Não há necessidade de ajuste da dose, mas deve ser administrada com cautela em pacientes em uso de drogas inibidoras do citocromo P450 CYP2C8 (maioria dos IP);<sup>35</sup>
- As sulfonilureias podem ser utilizadas, tendo como vantagens o baixo custo, a elevada potência e a ausência de interação com a TARV;
- Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) têm seu alvo em células do sistema imunológico, incluindo os linfócitos T CD4.<sup>55</sup> Inicialmente, houve certo receio quanto a um possível comprometimento imune em PVHIV quando essa classe se tornou disponível. No entanto, um pequeno estudo mostrou que os níveis de células CD4 e de RNA viral plasmático não sofreram alteração em pacientes com HIV em TARV que estavam em uso de sitagliptina.<sup>56</sup> Ressalta-se que há necessidade de ajuste da dose de saxagliptina de 5,0 mg/dia para 2,5 mg/dia quando em associação a drogas inibidoras do citocromo P450 CYP3A4, como os IP;<sup>35,57</sup>
- Alguns poucos estudos demonstraram segurança e eficácia da liraglutida em pacientes com HIV.<sup>58,59</sup> Não há necessidade de ajuste da dose nem evidências quanto a aumento do risco de pancreatite em associação com a TARV. Atente-se para a possibilidade de efeitos gastrointestinais, especialmente náuseas e diarreia, potencializáveis por alguns ARV, e para a perda de peso indesejada;
- Até o momento, não existem dados clínicos robustos sobre o uso de gliflozinas em PVHIV. Um pequeno estudo com oito pacientes, publicado em 2017, demonstrou que a utilização de canagliflozina 300 mg/dia por 24 semanas resultou em redução de peso (-6,12 kg), IMC (-2,01 kg/m<sup>2</sup>), circunferência abdominal (-7,87 cm), pressão arterial sis-

tólica (-17,38 mmHg), glicemia de jejum (-42 mg/dL) e HbA1c (-1,02%). Não houve necessidade de suspensão ou troca de ARV em nenhum paciente. Dois previamente insulinizados tiveram redução de 20% na dose de insulina basal visando à redução do risco de hipoglicemia.<sup>60</sup> Medidas para prevenção de infecções do trato urogenital são recomendadas;<sup>61</sup>

- O uso de insulina deve seguir os princípios adotados para a população geral. Deve-se ter cautela para evitar a aplicação intramuscular inadvertida em pacientes com lipoatrofia acentuada, sendo recomendado realizar prega subcutânea nos locais de aplicação e a utilização de agulhas de 4 ou 5 mm. No caso da utilização de agulhas com 6 mm ou mais, realizar a aplicação da insulina sob um ângulo de 45 graus em relação à pele.<sup>62</sup>

## HIV, terapia antirretroviral e dislipidemia

As alterações do metabolismo lipídico são extremamente comuns nos pacientes infectados pelo HIV.<sup>63</sup> Além da influência de aspectos genéticos e ambientais, fatores relacionados ao HIV e à TARV estão associados ao desenvolvimento de dislipidemia.

Pacientes que ainda não iniciaram a TARV tendem a apresentar redução dos níveis de colesterol total, HDL-c e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e aumento dos triglicérides.<sup>64</sup> A própria infecção pelo HIV desempenha um papel importante na redução do colesterol, em especial do HDL-c.<sup>65</sup> A proteína Nef do HIV é capaz de inibir o *ABCA1*, gene responsável pelo efluxo de colesterol dos tecidos para os macrófagos (transporte reverso). A redução de HDL-c também pode ser explicada pela perda de peso associada à piora do estado nutricional e pelo aumento do catabolismo dessas partículas comumente visto nos estados pró-inflamatórios, em que há diminuição e, principalmente, alterações na composição e na função da partícula de HDL-c.<sup>66</sup>

Pacientes submetidos à TARV apresentam aumento de colesterol total, LDL-c e triglicérides, com persistência da redução de HDL-c.<sup>67</sup> Além disso, pode haver mudança no fenótipo da LDL, que se torna menor e mais densa.<sup>66</sup>

Dentre as diferentes classes de antirretrovirais, as drogas mais frequentemente relacionadas com o desenvolvimento de dislipidemia são:<sup>68</sup>

- IP: lopinavir/ritonavir = amprenavir/ritonavir = fosamprenavir/ritonavir > indinavir = nelfinavir > atazanavir/ritonavir = darunavir/ritonavir;
- ITRN: estavudina = zidovudina = didanosina > abacavir = lamivudina = tenofovir;
- ITRNN: efavirenz = nevirapina > etravirina;
- IINT e de entrada: efeitos neutros sobre o metabolismo lipídico.

Como o tratamento da infecção pelo HIV envolve uma combinação de três ou mais ARV, usualmente de diferentes classes, ocorre um efeito aditivo dessa combinação de agentes sobre o metabolismo lipídico. É importante frisar que, embora os ARV antigos mais frequentemente associados a dis-

lipidemia não sejam rotineiramente utilizados hoje, a falha terapêutica devido ao desenvolvimento de resistência viral permanece um problema comum com o uso continuado da TARV, requerendo a troca de ARV e a utilização de fármacos com perfil metabólico menos favorável para a manutenção da supressão da replicação viral.

## Manejo da dislipidemia em pacientes com HIV

As drogas de escolha para o tratamento da hipercolesterolemia em PVHIV são os inibidores da HMG-CoA redutase ou estatinas. Tais drogas têm sido associadas a redução da mortalidade cardiovascular na população geral, porém em PVHIV ainda não mostraram redução da mortalidade por eventos adversos cardiovasculares principais (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE).<sup>69-71</sup> Ressalta-se que, em PVHIV, o uso de estatinas tem demonstrado menor redução dos lipídios em comparação a pessoas não infectadas pelo HIV.<sup>72-74</sup> Fatores relacionados à interação entre as drogas ARV e as estatinas podem justificar esses achados.

Nesses pacientes, o tratamento com estatinas tem impacto maior que a troca de ARV por esquemas com drogas com perfil metabólico mais favorável.<sup>75,76</sup> Em adição, o uso de estatinas está associado a redução de outras partículas lipídicas aterogênicas, como LDL-oxidada, fosfolipase A2, IDL-c e VLDL-c.<sup>77</sup> Além da sua ação hipolipemiante, essas drogas apresentam efeitos pleiotróficos que podem conferir proteção cardiovascular adicional. Estudos têm demonstrado que as estatinas estão associadas à redução de biomarcadores de inflamação e trombose<sup>78</sup> e têm ação vasodilatadora e anti-oxidante<sup>79</sup> e efeitos imunomodulatórios.<sup>80,81</sup> Estudos experimentais têm mostrado ainda um possível papel adicional sobre a supressão da replicação viral do HIV.<sup>82</sup>

Até recentemente, os *guidelines* para o tratamento da dislipidemia não abordavam especificamente o manejo de PVHIV. Em 2016, a *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (EAS) *guideline* dedicou uma seção para indivíduos com infecção pelo HIV, recomendando alterações dietéticas, exercícios e o uso de ARV metabolicamente favoráveis. A meta de LDL-c sugerida foi a mesma para os pacientes de alto risco cardiovascular sem infecção pelo HIV.<sup>83</sup> Outros *experts* têm sugerido considerar a infecção pelo HIV como um fator de risco independente para a DCV, indicando o uso de estatinas de moderada a alta intensidade.<sup>84,85</sup>

O manejo da hipercolesterolemia em PVHIV pode ser complicado pelo risco de interação medicamentosa entre as estatinas e os ARV, requerendo seleção criteriosa e monitoramento do tratamento, especialmente quanto ao risco de miotoxicidade e rhabdomiólise. Acredita-se que esse risco seja maior em PVHIV em comparação a indivíduos não infectados.<sup>86</sup> Recentemente, um estudo com 545 PVHIV em uso de estatinas demonstrou maior risco de toxicidade muscular – mialgia e elevação creatinofosfoquinase (CK) – entre aqueles com deficiência de vitamina D.<sup>87</sup> Deve-se levar em consideração que metas menos rígidas podem ser indicadas em casos particulares.<sup>35</sup>

As principais interações de relevância clínica entre as estatinas e os antirretrovirais nacionalmente disponíveis são:<sup>35,88</sup>

- IP com ou sem potencialização com ritonavir (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. Obs.: o darunavir pode aumentar os níveis de pravastatina em até 80%; considerar outra estatina ou usar em baixas doses;
- ITRNN (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 significativa com pitavastatina;
- ITRN e IINT: sem interações clinicamente relevantes.

Um banco de dados para verificar a interação entre as drogas de uso comum na prática clínica e os ARV está disponível no endereço: <http://www.hiv-druginteractions.org>.

Com relação a outros aspectos de segurança, alguns estudos têm mostrado maior risco de RI e DM em usuários de estatinas tanto na população geral quanto em PVHIV.<sup>89,90</sup> Esse efeito pode não ser da classe de inibidores da HMG-CoA redutase e merece ser mais bem investigado.<sup>91</sup> O risco de hepatotoxicidade tem se mostrado mínimo, especialmente em estudos mais recentes.<sup>92</sup> Deve-se lembrar ainda que os próprios ARV podem estar implicados em miopatia com elevação de CK e injúria hepática.

A ezetimiba pode ser utilizada isoladamente ou em associação a estatinas nos casos de falha ou intolerância às estatinas.<sup>93</sup> O risco de interação clinicamente significativa com os ARV é pequeno. Até o momento, não há dados sobre a eficácia dos inibidores de PCSK-9 em PVHIV. Estudos estão em andamento.

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.<sup>94</sup> Sua associação a estatinas eleva o risco de hepatotoxicidade e rhabdomiólise, sendo recomendado monitoramento de transaminases e CK. A genfibrozila deve ser evitada em associação a estatinas.<sup>95</sup> O fenofibrato pode ser associado a estatinas com um maior perfil de segurança.<sup>96</sup> Sequestrantes de ácidos biliares não são recomendados, pelo risco de prejuízo da absorção dos ARV.<sup>83</sup> Os ácidos graxos ômega-3 são seguros e têm demonstrado redução das triglicérides, porém não há evidências que suportem seu uso para redução de risco cardiovascular.<sup>97</sup>

## Risco cardiovascular na infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV está associada a um aumento do risco para complicações cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial obstrutiva periférica, insuficiência cardíaca e morte súbita.<sup>98</sup> Uma recente revisão sistemática de 80 estudos longitudinais, que avaliou 793.635 PVHIV, concluiu que o risco de IAM e AVC foi aumentado em 2,16 vezes (IC95% 1,68-2,77).<sup>99</sup> A magnitude desse aumento é semelhante ao risco relacionado aos principais fatores de risco tradicionais como diabetes e

hipertensão.<sup>100</sup> Na maioria dos estudos, a casuística de pacientes com infecção pelo HIV que apresenta doença coronariana é composta por homens (90%), entre 42 e 50 anos, tabagistas (>50%), com redução de HDL-c e acometimento de um único vaso coronariano.<sup>101</sup> Estudos com angiotomografia de coronárias têm mostrado maior prevalência de lesões coronarianas não calcificadas, mais propensas a ruptura que as placas ateroscleróticas calcificadas, entre os pacientes com HIV *versus* indivíduos não infectados.<sup>102,103</sup>

O risco para DCV em PVHIV é multifatorial e está associado a aspectos inerentes ao próprio indivíduo, ao estado inflamatório crônico subclínico secundário à condição infecciosa e ao uso da TARV.

Desde 2003, diversas análises do *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study* (D:A:D), um grande estudo observacional prospectivo para avaliação de risco cardiovascular em PVHIV envolvendo aproximadamente 50 mil pacientes, têm demonstrado associação entre o uso de ARV e aumento do risco para IAM, entre os quais, ITRN (abacavir e didanosina) e IP.<sup>104-106</sup> Mais recentemente, outra análise desse estudo indicou redução da taxa de mortalidade por DCV de 1,8/mil pessoas/ano nos indivíduos em uso de TARV entre 1999 e 2000, para 0,9/1.000 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, bem como ao uso de drogas com perfil metabólico mais favorável.<sup>107</sup> No entanto, dados contemporâneos dessa mesma coorte apontaram que o tratamento com darunavir/ritonavir (um dos IP aprovados mais recentemente), mas não atazanavir/ritonavir, também foi associado a aumento do risco de DCV.<sup>108</sup>

O impacto da infecção pelo HIV *per se* no aumento do risco cardiovascular foi analisado 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 acompanhados 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.<sup>109</sup> Apesar do reconhecido aumento do risco de DCV 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.<sup>110,111</sup>

Além dos fatores de risco expostos até aqui, discute-se o papel de outros mecanismos no desenvolvimento de DCV nessa população. A coinfeção com citomegalovírus (CMV) tem sido associada à aterogênese em PVHIV.<sup>98,112</sup> Especula-se que a resposta imune de linfócitos T CD8 específica para CMV pode promover um estado de imunossenescência, propiciando replicação viral persistente do HIV, expansão dos reservatórios virais e aumento da ativação imune e inflamatória crônica.<sup>113,114</sup> Adicionalmente, a multiplicação viral no tecido

linfóide do trato gastrointestinal está associada a alteração do microbioma intestinal, redução da diversidade microbiana (disbiose) e translocação bacteriana, processos sabidamente relacionados à ativação imune e inflamatória.<sup>115,116</sup> A disbiose intestinal em PVHIV pode ocorrer precocemente ou em indivíduos cronicamente infectados, tratados ou não tratados. Embora esse seja um mecanismo plausível, estudos de intervenção com antibióticos, probióticos e mesalazina não têm demonstrado redução consistente da ativação imune e de marcadores inflamatórios em PVHIV. Ressalta-se que esses estudos avaliaram diferentes marcadores, foram de curta duração e com população heterogênea (tratados e não tratados), assim o papel da translocação bacteriana permanece incerto, merecendo investigação adicional.<sup>98</sup>

## Manejo do risco cardiovascular em pacientes com HIV

Tradicionalmente, o risco cardiovascular em PVHIV tem sido avaliado pelos mesmos escores utilizados na população geral. Contudo, a maioria dos estudos de coorte tem demonstrado que a taxa real de eventos cardiovasculares tem sido sistematicamente subestimada pelos escores tradicionais, como o Escore de Risco de Framingham (ERF), o *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk* (ASCVD) e o SCORE.<sup>117-120</sup> 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 usado.<sup>121</sup> Estudos de imagem para a avaliação de aterosclerose subclínica têm sido sugeridos para melhorar a predição de risco e a implementação de medidas preventivas precocemente.<sup>98</sup> No entanto, até o momento, esses métodos não são rotineiramente utilizados na prática clínica.

Os profissionais de saúde que lidam rotineiramente com PVHIV devem estar atentos para a adoção de estratégias que visem à redução do risco de DCV. Cessação do tabagismo é fortemente recomendada, tendo em vista que, nesses pacientes, a prevalência de tabagismo é extremamente alta (até 50% em algumas séries), sendo associado a maior taxa de mortalidade por todas as causas e a uma redução da expectativa de vida de aproximadamente 15 anos.<sup>122</sup>

Estima-se que apenas 50% das PVHIV com indicação para o uso de aspirina e estatinas recebem prescrição médica para tais fármacos.<sup>123,124</sup> Estudos têm demonstrado que as estatinas são eficazes na prevenção primária de DCV em pacientes sem infecção pelo HIV, no entanto ensaios clínicos randomizados controlados em PVHIV ainda são necessários.<sup>77</sup> Atualmente, encontra-se em curso o *Randomized Trial to Prevent Vascular Event in HIV Study* (REPRIEVE), um grande estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, que visa avaliar o impacto da prevenção primária com pitavastatina em mais de 7.500 pacientes com infecção pelo HIV, tendo como desfecho primário as taxas de ocorrência de MACE. Esse estudo contribuirá em responder se há benefício com o uso precoce de estatinas e quais as metas indicadas especificamente para PVHIV.<sup>125</sup>

Por fim, enquanto não existem evidências suficientemente fortes para responder a essas questões, 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 cardiovascular durante o tratamento.

## Lipodistrofia associada ao HIV

A LAHIV afeta até 50% dos pacientes infectados pelo HIV, com igual proporção entre homens e mulheres.<sup>126-128</sup> A perda de gordura usualmente 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. Pode ocorrer acúmulo ectópico de gordura em fígado e músculos esqueléticos.<sup>129-132</sup> Mesmo na ausência de lipodistrofia clinicamente aparente, estudos de imagem têm mostrado maior proporção de gordura corporal no tronco e menor proporção nas extremidades em PVHIV. 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 mecanismos subjacentes envolvem algumas classes de antirretrovirais e a própria infecção pelo HIV.<sup>133-136</sup>

Os IP de primeira geração, como nelfinavir e indinavir, estão associados ao desenvolvimento de lipodistrofia. Tais drogas inibem a diferenciação dos adipócitos, induzem hipertrofia de gordura visceral e RI, bem como aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos e macrófagos infiltrados no tecido adiposo. Alguns IP de segunda geração (ritonavir e lopinavir) também exercem efeitos deletérios no tecido adiposo, por meio da indução de estresse oxidativo e modificação da secreção de adipocinas, enquanto outros (atazanavir e fosamprenavir), quando utilizados isoladamente, são desprovidos de efeitos deletérios sobre os adipócitos.<sup>131</sup>

Os ITRN, 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 em diminuição da secreção de adiponectina e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para o envelhecimento celular prematuro e apoptose de adipócitos.<sup>136,137</sup> Os ITRN de segunda geração (tenofovir) não causam esses efeitos.<sup>137</sup>

A própria infecção pelo HIV também pode contribuir para a lipodistrofia. A infecção viral dos adipócitos e macrófagos (considerados reservatórios de replicação viral) do tecido adiposo promove liberação de proteínas virais, alterando o fenótipo adipocitário. Quando infectados pelo HIV, os macrófagos mudam seu fenótipo de um padrão anti-inflamatório (M2) para um pró-inflamatório (M1), associado à secreção de citocinas pró-inflamatórias, alteração da produção de adipocinas e indução de RI.<sup>138</sup>

O tratamento da LAHIV envolve o manejo farmacológico das anormalidades metabólicas associadas, especialmente



dislipidemia e diabetes, e a utilização de ARV menos relacionados com a lipodistrofia. Substituição de ITRN pode ser indicada a pacientes com lipoatrofia.<sup>136</sup> Ressalta-se, porém, que os impactos negativos sobre a função adipocitária podem persistir e que não há reversão da lipodistrofia. Para a lipo-hipertrofia visceral associada ao HIV, pode ser iniciado o uso de tesamorelina, um análogo do fator de liberação do hormônio de crescimento (aGHRH) que reduz o excesso de gordura visceral.<sup>139</sup> Essa medicação, contudo, não está disponível no Brasil. O uso de metreleptina não foi aprovado, até o momento, para PVHIV. Tratamentos cosméticos são indicados em alguns casos para reduzir os danos psicológicos decorrentes

das alterações fenotípicas. O tratamento cosmético pode ser feito por meio de injeções subcutâneas de metacrilato, ácido hialurônico, 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 li-poaspiração, mas há risco de recorrência.<sup>140</sup>

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 infectados pelo HIV.

## Referências bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim epidemiológico HIV/Aids 2018. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. p. 12.
2. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$ 500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*. 2012;41(2):433-45.
3. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005;352(1):48-62.
4. Lorenzo-Redondo R, Fryer HR, Bedford T, Kim EY, Archer J, Pond SLK, et al. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature*. 2016;530(7588):51-56.
5. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141-55.
6. Guaraldi G, Rockwood K. Geriatric-HIV medicine is born. *Clin Infect Dis*. 2017;65(3):507-9.
7. Guaraldi G et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120-6.
8. 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.
9. 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, Gerstoft J, Obel N. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7(9):e44575.
11. Polsky S, Floris-Moore M, Schoenbaum EE, Klein RS, Arntsen JH, Howard AA, et al. 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, Akgün 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. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52(3):812-7.
20. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327-34.
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. Araujo S, Bañón S, Machuca I, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Casado JL. Prevalence of insulin resistance and risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving current antiretroviral drugs. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):545-54.



24. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Metab Syndr Relat Disord*. 2004;2(4):241-50.
25. 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.
26. Willig AL, Overton ET. Metabolic Complications and Glucose Metabolism in HIV Infection: A Review of the Evidence. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(5):289-96.
27. McComsey GA, Moser C, Currier J, Ribaud HJ, Paczuski P, Dubé MP, et al. Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):853-62.
28. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, Orofino G, Passerini S, Madeddu G, et al. Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx239.
29. Macallan DC, Noble C, Baldwin C, Jebb SA, Prentice AM, Coward WA, et al. Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1995;333(2):83-8.
30. Grunfeld C, Pang M, Shimizu L, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Resting energy expenditure, caloric intake, and short-term weight change in HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2):455-60.
31. Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf MC, et al. HIV infection and obesity: where did all the wasting go? *Antivir Ther*. 2012;17(7):1281-9.
32. Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, et al. Brief Report: Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;76(5):527-531.
33. McLaughlin M, Walsh S, Galvin S. Dolutegravir-induced hyperglycemia in a patient living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(1):258-60.
34. Fong PS, Flynn DM, Evans CD, Korthuis PT1. Integrase strand transfer inhibitor associated diabetes mellitus: a case report. *Int J STD AIDS*. 2017;28(6):626-628.
35. Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: current concepts. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):453-62.
36. 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.
37. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J Diabetes*. 2017;9(4):320-4.
38. 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.
39. Diop ME, Bastard JP, Meunier N, Thévenet S, Maachi M, Capeau J, et al. Inappropriately low glycated hemoglobin values and hemolysis in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(12):1242-7.
40. 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.
41. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA, et al. 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):e1-34.
42. 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.
43. 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.
44. Reeds DN, Pietka TA, Yarasheski KE, Cade WT, Patterson BW, Okunade A, et al. HIV infection does not prevent the metabolic benefits of diet-induced weight loss in women with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(4):682-688.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Tsunekazu H et al. Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J*. 2015;8(2):137-42.
51. Pham AQ, Xu LH, Moe OW. Drug-Induced Metabolic Acidosis. *F1000Res*. 2015; 4: F1000 Faculty Rev-1460.
52. 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.
53. Slama L, Lanoy E, Valantin MA, Bastard JP, Chermak A, Boutekatjirt 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.
54. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9407):429-38.
55. Fan H, Tansi FL, Weihofen WA, Böttcher 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.
56. 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.
  57. Onglyza (saxagliptin) prescribing information [Internet]. [acesso em 2017 abr. 22]. Disponível em: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_onglyza.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf)
  58. García de Lucas MD, Olalla Sierra J, Piña Fernández J. Liraglutide treatment in a patient with HIV, type 2 diabetes and sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Diabetes Metab.* 2015 Feb;41(1):102-3.
  59. 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.
  60. García de Lucas MD1, Olalla J. Experience of using ISGTL-2 in patients with DM2 and HIV infection. *Eur J Intern Med.* 2017;41:e29.
  61. INVOKANA® (canagliflozin) tablets [Internet]. [acesso em 2019 out. 11]. Disponível em: <http://www.invokanahcp.com/prescribing-information.pdf>
  62. Oliveira JEP, Montenegro Jr. RMM, Vencio S, editores. *Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.* São Paulo: Clannad Editora Científica; 2017. p. 158-70.
  63. 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.
  64. 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.
  65. Rose H1, 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.
  66. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):787-96.
  67. 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.
  68. 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.
  69. 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.
  70. 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.
  71. 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.
  72. Stein JH. Management of lipid levels and cardiovascular disease in HIV-infected individuals: Just give them a statin? *Top Anti-vir Med.* 2016;23(5):169-73.
  73. Wongprikorn A, Sukasem C, Puangpetch A, Numthavej P, Thakkestian A, Kiertiburanakul S. Effects of Pitavastatin on Lipid Profiles in HIV-Infected Patients with Dyslipidemia and Receiving Atazanavir/Ritonavir: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157531.
  74. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, McComsey GA. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients treated HIV infection. *AIDS.* 2016;30(14):2195-203.
  75. Lee FJ, Monteiro P, Baker D, Bloch M, Roth N, Finlayson R, et al. Rosuvastatin vs. protease inhibitor switching for hypercholesterolaemia: a randomized trial. *HIV Med.* 2016;17(8):605-14.
  76. Wangpatharawanit P, Sungkanuparph S. Switching lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir vs adding atorvastatin in HIV-infected patients receiving second-line antiretroviral therapy with hypercholesterolaemia: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2016;63(6):818-20.
  77. Mosepele M, Molefe-Baikai OJ, Grinspoon SK, Triant VA. Benefits and risks of statin therapy in the HIV infected population. *Curr Infect Dis Rep.* 2019;20(8):20.
  78. Bernal E, Marín I, Masiá M, Gutiérrez F. Statins in HIV-infected patients: Potential beneficial effects and clinical use. *AIDS Rev.* 2017;19(2):59-71.
  79. Tousoulis D, Psarros C, Demosthenous M, Patel R, Antoniades C, Stefanadis C. Innate and adaptive inflammation as a therapeutic target in vascular disease: the emerging role of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(23):2491-2502.
  80. Aslangul E, Fellahi S, Assoumou LK, Bastard JP, Capeau J, Costagliola D. High-sensitivity C-reactive protein levels fall during statin therapy in HIV-infected patients receiving ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS.* 2011;25(8):1128-31.
  81. Toribio M, Fitch KV, Sanchez L, Burdo TH, Williams KC, Sponser CA, et al. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS.* 2017;31(6):797-806.
  82. Elahi S, Weiss RH, Merani S. Atorvastatin restricts HIV replication in CD4+ T cells by upregulation of p21. *AIDS.* 2016;30(2):171-83.
  83. Authors/Task Force Members, Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;253:281-344.
  84. Jacobson TA. NLA Task Force on Statin Safety-2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 Suppl):S1-4.
  85. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-3209.

86. Silverberg MJ, Leyden W, Hurley L, Go AS, Quesenberry CP Jr, Klein D, et al. Response to newly prescribed lipid-lowering therapy in patients with and without HIV infection. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):301-13.
87. Calza L, Magistrelli E, Colangeli V, Borderi M, Contadini I, Bon I, et al. Significant association between statin-associated myalgia and vitamin D deficiency among treated HIV-infected patients. *AIDS.* 2017;31(5):681-688.
88. 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.
89. Erlandson KM, Jiang Y, Debanne SM, McComsey GA. Rosuvastatin Worsens Insulin Resistance in HIV-Infected Adults on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2015;61(10):1566-72.
90. Spagnuolo V, Galli L, Poli A, Salpietro S, Gianotti N, Piatti P, et al. Associations of statins and antiretroviral drugs with the onset of type 2 diabetes among HIV-1-infected patients. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):43.
91. Ou HT, Chang KC, Li CY, Yang CY, Ko NY. Intensive statin regimens for reducing risk of cardiovascular diseases among human immunodeficiency virus-infected population: A nation-wide longitudinal cohort study 2000-2011. *Int J Cardiol.* 2017;230:592-598.
92. Byrne DD, Tate JP, Forde KA, Lim JK, Goetz MB, Rimland D, et al. Risk of Acute Liver Injury After Statin Initiation by Human Immunodeficiency Virus and Chronic Hepatitis C Virus Infection Status. *Clin Infect Dis.* 2017;65(9):1542-1550.
93. 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.
94. 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.
95. Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol.* 2002;90(10b):50k-60k.
96. 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.
97. 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.
98. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol.* 2019.
99. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *Circulation.* 2018;138(11):1100-1112.
100. Hsue PY, Waters DD. Time to recognize HIV infection as a major cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2018;138(11):1113-5.
101. Hsue PY, Giri K, Erickson S, MacGregor JS, Younes N, Shergill A. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation.* 2004;109(3):316-9.
102. Zanni MV, Abbara S, Lo J, Wai B, Hark D, Marmarelis E, et al. Increased coronary atherosclerotic plaque vulnerability by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS.* 2013;27(8):1263-72.
103. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, Grossomarra W, Ballocca F, Omedè P, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):197-204.
104. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte Ad, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;356(17):1723-35.
105. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349(21):1993-2003.
106. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008 Apr 26;371(9622):1417-26.
107. 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.
108. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and the use of contemporary protease inhibitors: the DAD international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018;5(6):e291-e300.
109. 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.
110. 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.
111. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dubé MP, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve 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.
112. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, Brecht B, Franklin A, Killian M, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased CMV-specific T cell responses. *AIDS.* 2006;20(18):2275-83.
113. Naeger DM, Martin JN, Sinclair E, Hunt PW, Bangsberg DR, Hecht F, et al. Cytomegalovirus-specific T cells persist at very high levels during long-term antiretroviral treatment of HIV disease. *PLoS One.* 2010;5(1):e8886.
114. Christensen-Quick A, Vanpouille C, Lisco A, Gianella S. Cytomegalovirus and HIV persistence: pouring gas on the fire. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017;33(S1):S23-S30.
115. Tincati C, Douek DC, Marchetti G. Gut barrier structure, mucosal immunity and intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of HIV infection. *AIDS Res Ther.* 2016;13:19.
116. Marchetti G, Cozzi-Lepri A, Merlini E, Bellistri GM, Castagna A, Galli, et al. Microbial translocation predicts disease progres-

- sion of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4+ cell count. *AIDS*. 2011;25(11):1385-94.
117. 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):2935-2959.
  118. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
  119. 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):1508-1516.
  120. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation*. 2018;137(21):2203-2214.
  121. Friis-Møller N, Thiébaud 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.
  122. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;56(5):727-34.
  123. Levy ME, Greenberg AE, Magnus M, Younes N, Castel A1. Evaluation of Statin Eligibility, Prescribing Practices, and Therapeutic Responses Using ATP III, ACC/AHA, and NLA Dyslipidemia Treatment Guidelines in a Large Urban Cohort of HIV-Infected Outpatients. *AIDS Patient Care STDS*. 2018;32(2):58-69.
  124. De Socio GV, Ricci E, Parruti G, Calza L, Maggi P, Celesia BM, et al. Statins and Aspirin use in HIV-infected people: gap between European AIDS Clinical Society guidelines and clinical practice: the results from HIV-HY study. *Infection*. 2016;44(5):589-97.
  125. Gilbert JM, Fitch KV, Grinspoon SK. HIV-related cardiovascular disease, statins, and the REPRIEVE trial. *Top Antivir Med*. 2015;23(4):146-9.
  126. Price J, Hoy J, Ridley E, Nyulasi I, Paul E, Woolley I, et al. Changes in the prevalence of lipodystrophy, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in HIV-infected men. *Sex Health*. 2015;12(3):240-8.
  127. Carter VM, Hoy JF, Bailey M, Colman PG, Nyulasi I, Mijch AM, et al. The prevalence of lipodystrophy in an ambulant HIV-infected population: it all depends on the definition. *HIV Med*. 2001;2(3):174-80.
  128. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, Flepp M, Furrer HJ, Haensel A, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(1):50-5.
  129. Capeau J, Magré J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Béréziat VR, et al. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. *Endocr Dev*. 2010;19:1-20.
  130. Garg A. Clinical review#: lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3313-25.
  131. Anuurad E, Bremer A, Berglund L. HIV protease inhibitors and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(5):478-85.
  132. Grunfeld C, Saag M, Cofrancesco J Jr, Lewis CE, Kronmal R, Heymsfield S, et al. Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS*. 2010;24(11):1717-26.
  133. Tien PC, Cole SR, Williams CM, Li R, Justman JE, Cohen MH, et al. Incidence of lipoatrophy and lipohypertrophy in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(5):461-6.
  134. Savès M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Peronne C, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;34(10):1396-405.
  135. Caron M, Auclair M, Vissian A, Vigouroux C, Capeau J, et al. Contribution of mitochondrial dysfunction and oxidative stress to cellular premature senescence induced by antiretroviral thymidine analogues. *Antivir Ther*. 2008;13(1):27-38.
  136. McComsey GA, Lo Re V 3rd, O'Riordan M, Walker UA, Lebrecht D, Baron E, et al. Effect of reducing the dose of stavudine on body composition, bone density, and markers of mitochondrial toxicity in HIV-infected subjects: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1290-6.
  137. McComsey GA1, Paulsen DM, Lonergan JT, Hessenthaler SM, Hoppel CL, Williams VC, et al. Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS*. 2005;19(1):15-23.
  138. Bourgi K, Wanjalla C, Koethe JR. Inflammation and Metabolic Complications in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(5):371-381.
  139. 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.
  140. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies: new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):522-34.



# Manifestações musculoesqueléticas do diabetes *mellitus*

## Introdução

Ínumeras associações entre diabetes *mellitus* (DM) e doenças musculoesqueléticas já foram descritas. Complicações musculoesqueléticas podem ocorrer em cerca de 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 atropatia de Charcot e as osteólises. Muitas surgem por motivos ainda pouco claros, às vezes precedendo o aparecimento do DM, como a contratura de Dupuytren, ou ocorrem com mais frequência em familiares sem diabetes, como a espândilo-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*, AGE) e de receptores de AGE (RAGE) nas estruturas ricas em colágeno, 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 DeQuervain, dedo em gatilho, síndrome do túnel do carpo, contratura 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.<sup>1-6</sup>

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 DM1 de 31 anos. Síndrome do túnel do carpo, CA, tenossinovite de flexor, contratura de Dupuytren ou sinal da prece positivo estavam presentes em 66% desses pacientes. Tenossinovite de flexor, CA e contratura de Dupuytren foram mais frequentes no grupo em tratamento convencional do DM, em comparação com o grupo em tratamento intensivo.<sup>3,7</sup>

No Quadro 1, constam as associações mais importantes entre DM e doenças reumatológicas, as quais serão comentadas a seguir.<sup>4-6,8</sup>

**Quadro 1.** Associações mais importantes entre diabetes *mellitus* e patologias reumatológicas.

Manifestações (sinonímias)
<b>Intrínsecas ao DM</b>
- Quiroartropatia diabética (síndrome da mão rígida ou limitação da mobilidade articular);
- Infarto muscular diabético (mionecrose asséptica ou mionecrose diabética ou isquemia muscular diabética).
<b>Incidência aumentada em DM</b>
- Contratura de Dupuytren;
- Tenossinovite do flexor palmar (dedo em gatilho ou tenossinovite estenosante do flexor de um dedo);
- Síndrome da dor complexa regional tipo I (algoneurodistrofia, algodistrofia, distrofia neurológica simpática reflexa, atrofia de Sudeck);
- CA do ombro (ombro congelado, periartrite de ombro ou bursite obliterativa);
- Espândilo-hiperostose difusa idiopática (EHDI), doença de Forestier, hiperostose anquilosante;
- Piomiosite;
- Artrite séptica;
- Amiotrofia;
- Artropatia de Charcot (neuroartropatia);
- Osteólise (osteodistrofias reabsortiva e diabética);
- Periartrite (tendinite) calcária de ombro (tendinite insercional calcificada ou manguito rotador calcificado);
- Osteoartrose;
- Síndrome do túnel do carpo.



## Quiroartropatia diabética

Também chamada de síndrome da mobilidade articular limitada ou síndrome da mão rígida, caracteriza-se por deformidade em flexão dos dedos das mãos, com espessamento da pele, do tecido conjuntivo periarticular e da fásia palmar, resultando em limitação da extensão das articulações metacarpofalangianas e interfalângianas. 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).<sup>9</sup>

O termo “artropatia” não é adequado, pois o processo fisiopatológico envolve estruturas periarticulares, e não a articulação *per se*.<sup>4</sup> Embora possa ocorrer precocemente no curso da doença (D), é mais comum em indivíduos com DM1 que apresentam controle inadequado e longa evolução.<sup>10</sup> A prevalência aumenta com a idade e com a presença de tabagismo.<sup>2</sup> Segundo alguns autores, seu aparecimento deve ser visto como um sinal de alerta, apontando para maior risco de desenvolvimento de microangiopatia e microalbuminúria.<sup>11</sup>

Tem como causa a glicação de colágeno, que altera suas características funcionais e estruturais. Tanto a microangiopatia como a neuropatia podem agravar o problema.<sup>2</sup> Craig *et al.* encontraram relação entre a espessura da fásia plantar, interpretada como uma medida de glicação tecidual, e o desenvolvimento de complicações microvasculares em adolescentes com DM1.<sup>12</sup> A quiroartropatia pode ocorrer em pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2.<sup>8</sup> A prevalência em DM1 diminuiu nos últimos 20 a 30 anos, provavelmente como consequência da intensificação do controle glicêmico que ocorreu nessas décadas.<sup>13-15</sup> 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.<sup>3</sup>

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 com diabetes, especialmente nos do tipo 1, com longa evolução e controle glicêmico insatisfatório (B). O diagnóstico é baseado em achados característicos do exame físico. 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) (Figura 1).



**Figura 1.** Sinal da prece em adolescente com diabetes tipo 1. Nota-se a incapacidade de juntar as falanges, assim como a pele espessada e brilhante.

A ultrassonografia e a ressonância magnética podem ajudar no diagnóstico. Em associação com a quiroartropatia, outras alterações das mãos, discutidas a seguir, possibilitam introduzir um conceito genérico de “mão diabética”.<sup>1,8,16-19</sup>

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.<sup>20</sup> Alterações da biomecânica dos pés e distúrbios da marcha relacionados com a LMA colocam os pacientes em risco de ulceração.<sup>21</sup> O acometimento da articulação atlanto-occipital é considerado um importante limitante da capacidade de intubação traqueal no momento de anestesia, sendo o sinal da prece um preditor de dificuldade para a intubação (C).<sup>22</sup>

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 (D). Recomendam-se a cessação do tabagismo e o melhor controle glicêmico.<sup>23</sup>

## Contratura de Dupuytren

Caracteriza-se pelo espessamento lentamente progressivo da fásia 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 pacientes sem diabetes,<sup>2</sup> acometendo de 7 a 9% dos indivíduos com DM.<sup>3,24</sup> Uma revisão sistemática e metanálise mais recente mostrou prevalência média de 31% em pacientes com DM e de 14% em controles.<sup>25</sup> O diagnóstico é clínico, com base 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. Os exames de ultrassonografia ou ressonância magnética da mão pode indicar nódulos ou cordas na prega palmar distal. 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).<sup>4,6,17,18,26</sup>

Recentemente, um tratamento alternativo à cirurgia está sendo feito. Trata-se da injeção de colagenase de *Clostridium histolyticum* na fásia palmar espessada, o que melhora a contratura e o movimento, embora possam surgir alguns eventos adversos. No entanto, resultados em longo prazo ainda são incertos.<sup>8,19,23,27</sup>

## Tenossinovite de flexor palmar ou dedo em gatilho

A tenossinovite estenosante do flexor de um dedo é causada pela proliferação de tecido conjuntivo na bainha do tendão

e resulta no 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).<sup>19,28</sup>

A prevalência é maior em pacientes com DM e envolve mais frequentemente o quarto quirodáctilo.<sup>18</sup> Estima-se que a prevalência em pacientes com DM varia de 5 a 20%, sendo de 1 a 2% na população geral.<sup>29</sup>

O tratamento da fase aguda inclui anti-inflamatórios não hormonais, crioterapia e uso de órteses (B).<sup>23,28</sup> Após a resolução da fase aguda, recomendam-se exercícios de alongamento. Para casos mais graves ou refratários, a infiltração com corticosteroide na bainha do tendão sintomático pode ser realizada,<sup>2,23</sup> embora seja menos eficaz em indivíduos com diabetes, e o efeito sistêmico do corticoide de ação prolongada injetado pode piorar o controle glicêmico (B).<sup>28,29</sup> Em casos refratários, cirurgia para liberação do tendão pode ser necessária, mas é também menos eficaz em pacientes com diabetes, verificando-se maior índice de recorrência e menor grau de satisfação após o procedimento.<sup>29,30</sup>

## 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.<sup>28,31</sup>

Plastino *et al.* 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.<sup>32</sup> Por sua vez, metanálise recente observou que tanto pacientes com DM1 quanto com 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.<sup>33</sup> Parestesia no território do nervo mediano costuma ocorrer quando da aplicação das duas principais manobras propedêuticas que sugerem essa síndrome: os testes de Phalen e de Tinel (Figura 2).



**Figura 2.** Testes de Phalen (flexão palmar dos punhos em 90° durante 1 minuto) e de Tinel (percussão do túnel do carpo).

Disponível em: <https://pt.slideshare.net/pauloalambert/dor-em-membros-inferiores>

A sensibilidade desses testes é bastante baixa, e a avaliação por testes quantitativos de sensibilidade acrescenta muito pouco ao diagnóstico.<sup>19,34</sup> Exame de ultrassonografia ou ressonância magnética podem ser úteis no diagnóstico. O estudo de condução nervosa confirma o diagnóstico,<sup>19</sup> mas não se deve avaliar a velocidade de condução nervosa rotineiramente, sendo reservado aos casos mais graves, àqueles que não respondem ao tratamento conservador ou com disfunção motora (B).<sup>34</sup>

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 tênar, diminuição da força e dificuldade para a execução de movimentos finos de preensão.<sup>4</sup>

O tratamento inclui analgesia, anti-inflamatórios não hormonais, órteses para imobilização e aplicações locais de corticosteroides, em casos mais leves. Corticoides orais por curto período são eficazes, mas não foram realizados estudos adequados sobre a sua utilização em pessoas com diabetes. A cirurgia para descompressão, em casos refratários, é mais eficaz para diminuir os sintomas (A).<sup>6,19,35,36</sup>

## Síndrome da dor complexa regional do tipo 1

Caracteriza-se por dor intensa, limitação e alterações autonômicas, com edema, hiperemia e sudorese, em geral acometendo um membro. Ocorre, normalmente, após lesão nervosa, trauma, cirurgia ou imobilização. A dor é contínua e tem padrão neuropático, com sensação de queimação, hiperalgesia, alodínia 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); pode 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).<sup>37,38</sup> 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.<sup>38</sup> 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 usados para alívio de dor leve ou moderada; os últimos, assim como os corticosteroides, podem melhorar o processo inflamatório. Tratamentos tópicos com lidocaína, mistura eutética de anestésicos locais (*eutectic mixture of local anesthetics*, EMLAR), capsaicina ou dimetilsulfóxido (DMSO) também podem ser

considerados. Em casos de dor refratária, usam-se opioides ou realiza-se bloqueio neuronal (A). No manejo da dor crônica, lança-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 (nifedipino), 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).<sup>37,39</sup>

## Capsulite adesiva do ombro

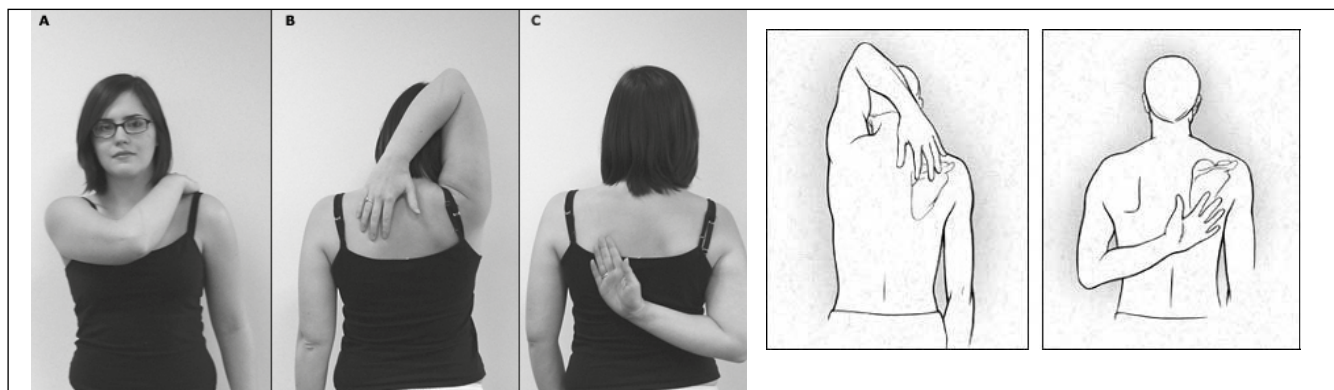
A CA do ombro, também conhecida como “ombro congelado”, periartrite de ombro ou bursite obliterativa, caracteriza-se por desenvolvimento progressivo de dor e limitação dos movimentos ativos e passivos do ombro para todos os planos, especialmente rotação externa e abdução.<sup>19,23</sup>

A prevalência de CA na população geral gira em torno de 2%, sendo mais comum em indivíduos com DM, tanto tipo 1

quanto tipo 2, e com intolerância à glicose (risco de diabetes). Metanálise mostrou que a prevalência de CA em pacientes com DM é de 13,4%, e 30% dos pacientes com CA têm DM.<sup>40</sup> No estudo DCCT/EDIC, 31% apresentaram esse problema.<sup>3</sup> Apesar de dados epidemiológicos estabelecerem a relação entre DM e CA, uma associação fisiopatológica ainda não foi bem definida. Presume-se que a CA esteja relacionada a complicações micro e macrovasculares do DM e ser secundária ao acúmulo de produtos finais de glicação mesmo em estágios iniciais.<sup>41,42</sup> A presença de CA associa-se à idade do paciente e duração do DM.<sup>41</sup>

Tem como alteração patológica básica o espessamento da capsula articular, que adere à cabeça do úmero, resultando em redução acentuada do volume da articulação glenoumeral.<sup>43</sup> 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.<sup>44</sup>

Durante o exame físico, deve-se analisar a mobilidade do ombro por meio do teste de Apley (Figura 3) (B).<sup>45</sup>



**Figura 3.** Teste de amplitude de movimento (ou teste de Apley). (A) Teste de adução: cruzar a face anterior do tórax com o braço, até tocar o ombro oposto; (B) teste de rotação externa e a abdução: levar o braço por trás da cabeça e tocar a ponta medial superior da escápula contralateral (o paciente com a função normal alcança, em média, o nível de T4); (C) teste de rotação interna e a abdução: levar o braço pelas costas até tocar a ponta inferior da escápula contralateral (o paciente com função normal alcança, em média, o nível de T8).

Disponível em: <https://pt.slideshare.net/pauloalambert/dor-em-membros-inferiores>

O diagnóstico é eminentemente clínico, reservando-se os exames de imagem para casos com dúvida diagnóstica.<sup>45</sup> Outras condições que podem ser consideradas diagnóstico diferencial de um paciente com rigidez dolorosa de ombro são: artropatia acromioclavicular, doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide etc.), tendinopatia de bíceps, osteoartrose glenoumeral, neoplasias, tendinopatia do manguito rotador, degeneração de disco cervical e bursite subacromial e subdeltoidea.<sup>43</sup> 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, como tumores de Pancoast, artrite glenoumeral avançada, fraturas patológicas, necrose avascular, tendinite calcária do ombro e tendinopatia bicipital (B).<sup>43</sup> Na artrografia convencional de ombro, a sensação de dor após a injeção de menos de 10 mL de contraste é considerada diagnóstica.<sup>18</sup> 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.<sup>46</sup> A ressonância magnética de ombro não apresenta função diagnóstica para a CA, tendo utilidade na identificação de demais condições, 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.<sup>43</sup> O tratamento fisioterápico pode ser necessário na fase aguda dolorosa, constituindo-se essencialmente de analgesia e exercícios específicos de alongamento (D).<sup>47,48</sup> Acupuntura pode ser útil no tratamento da dor em ombro.<sup>43</sup> Podem-se usar anti-inflamatórios hormonais (corticosteroides) ou não hormonais, embora se deva considerar o risco de uso dessas drogas em pacientes com diabetes (A).<sup>48,49</sup>

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). 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 desfazer as aderências da cápsula articular;<sup>23,50</sup> 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. As manifestações clínicas mais comuns são: dor crônica agravada por movimento, prejuízo funcional e fraqueza do ombro.<sup>51</sup> Também é mais comum em indivíduos com diabetes, coexistindo, em alguns casos, com a CA.<sup>4</sup> O diagnóstico pode ser feito por radiografia ou ultrassonografia. Durante a crise aguda, deve-se manter o membro em repouso e aplicação local de gelo. Posteriormente, a cinesioterapia com calor profundo e a ultrassonografia podem ser úteis. O tratamento farmacológico é baseado em uso de anti-inflamatórios não hormonais e infiltrações com corticosteroides.<sup>51</sup>

## 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 vertebrae (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, calcânhares e cotovelos.<sup>52</sup> 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% tem DM ou intolerância à glicose.<sup>6</sup> Postula-se que concentrações séricas de insulina e de fator de crescimento semelhante a insulina 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) mantidas prolongadamente elevadas nos pacientes com diabetes estimulem a neoformação óssea.<sup>4,53</sup> O controle glicêmico ou a presença de outras complicações diabéticas não parecem estar relacionados com o início ou a piora da DISH.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

## 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 a artrite séptica quanto a piomiosite (A).<sup>18,54,55</sup>

## Infarto muscular diabético

Trata-se de uma condição rara (menos de 200 casos descritos) observada em pacientes com DM, principalmente naqueles com tempo longo de doença e mal controlados. Também pode ser chamado de mionecrose asséptica, mionecrose diabética ou isquemia muscular diabética. Apresenta-se como massa endurecida, dolorosa, não traumática, especialmente em coxa (mais de 80% dos casos) ou início súbito de dor intensa na coxa ou na panturrilha. Febre e leucitose são geralmente ausentes. O envolvimento de vários músculos é comum, sendo os mais comumente afetados o quadríceps, os adutores do quadril e os isquiotibiais.<sup>2,18,23</sup> O diagnóstico é baseado em apresentação clínica típica e 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 cerca de 50% dos pacientes.<sup>2,56,57</sup> O diagnóstico diferencial inclui contusões pós-traumáticas, denervação subaguda, radioterapia, síndrome compartimental, polimiosite, miosite infecciosa, trombose venosa profunda e rbdomiólise.<sup>18,56</sup>

Biópsia é reservada para casos atípicos, em que há necessidade de diagnóstico diferencial, como hemorragia, flebite, piomiosite e miosite localizada.<sup>45</sup> A biópsia excisional não é recomendada pelo risco aumentado de hemorragia.<sup>18</sup> Quase todos os pacientes relatados tinham 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.



Tem um curso clínico autolimitado, e há um bom prognóstico; o tratamento recomendado inclui antiagregantes plaquetários e/ou anti-inflamatórios.<sup>4,5</sup> Tratamento cirúrgico pode ser necessário, caso se desenvolva síndrome compartimental.<sup>2,4,5,57,58</sup>

## 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).<sup>2</sup> 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.

**Quadro 2.** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Deve-se efetuar pesquisa de LMA em pacientes com diabetes, 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 auxilia 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 pessoas com diabetes. 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
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 com diabetes 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 com diabetes.	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 com diabetes.	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. 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.
2. Merashli M, Chowdhury TA, Jawad AS. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *QJM*. 2015;108(11):853-7.
3. 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.
4. Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic Manifestations of Diabetes Mellitus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(4):681-99.
5. Crispin J, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003;114(9):753-7.
6. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sport Med*. 2003;37(1):30-5.
7. Aleppo G, Kanapka LG, Foster NC, Wu M, Clements MA, Rickels MR, et al. Cheiroarthropathy: A Common Disorder in Patients in the T1D Exchange. *Endocr Pr*. 2019;25(2):138-43.
8. Silva MBG, Skare TL. Manifestações musculoesqueléticas em diabetes mellitus. *Rev Bras Reum*. 2012;52(4):601-9.
9. 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.
10. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25(2):473-83.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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 Pr*. 2011;94(2):225-9.
17. Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I. Management of limited joint mobility in diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:197-207.
18. Rao A, Gandikota G. Beyond ulcers and osteomyelitis: imaging of less common musculoskeletal complications in diabetes mellitus. *Br J Radiol*. 2018;91(1088):20170301.
19. Al-Homood IA. Rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus. *Clin Rheumatol*. 2013;32(5):527-33.
20. 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.
21. Mineoka Y, Ishii M, Tsuji A, Komatsu Y, Katayama Y, Yamachi 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.
22. Hashim KV, 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.
23. Singla R, Gupta Y, Kalra S. Musculoskeletal effects of diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(9):1024-7.
24. Kiani J, Goharifar H, Moghimbeigi A, Azizkhani H. Prevalence and risk factors of five most common upper extremity disorders in diabetics. *J Res Heal Sci*. 2014;14(1):92-5.
25. Broekstra DC, Groen H, Molenkamp S, Werker PMN, van den Heuvel ER. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Strength and Consistency of the Associations between Dupuytren Disease and Diabetes Mellitus, Liver Disease, and Epilepsy. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(3):367e-379e.
26. Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: a forgotten complication? *J Diabetes Complicat*. 2010;24(3):154-62.
27. 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.
28. Akhtar S, Bradley MJ, Quinton DN, Burke FD. Management and referral for trigger finger/thumb. *BMJ*. 2005;331(7507):30-3.
29. 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.
30. Kuczmarski AS, Harris AP, Gil JA, Weiss APC. Management of Diabetic Trigger Finger. *J Hand Surg Am*. 2019;44(2):150-3.
31. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1783-8.
32. 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.
33. 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.
34. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 2007;335(7615):343-6.
35. O'Connor D, Marshall SC, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003219.
36. Verdugo RJ, Salinas RA, Castillo JL, Cea JG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD001552.
37. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RSGM, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med*. 2013;14(2):180-229.

38. Serban AL, Udrea GF. Rheumatic manifestations in diabetic patients. *J Med Life*. 2012;5(3):252-7.
39. Toyoshima MTK. Dor. In: Martins HS, Cavalcanti EFA, organizadores. *Clinica médica: dos sinais e sintomas ao diagnóstico e tratamento*. Barueri: Manole; 2007. p. 55-67.
40. 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.
41. 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.
42. 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 Complicat*. 2017;31(6):983-7.
43. Ewald A. Adhesive capsulitis: a review. *Am Fam Physician*. 2011;83(4):417-22.
44. Morén-Hybbinette I, Moritz U, Scherstén 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.
45. Dias R, Cutts S, Massoud S. Clinical review Frozen shoulder. *BMJ*. 2005;331(7530):1453-6.
46. 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.
47. 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.
48. Whelton C, Peach CA. Review of diabetic frozen shoulder. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;28(3):363-371.
49. Buchbinder R, Green S, Youd JM, Johnston R V. Oral steroids for adhesive capsulitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD006189.
50. Nagy MT, Macfarlane RJ, Khan Y, Waseem M. The frozen shoulder: myths and realities. *Open Orthop J*. 2013;7:352-5.
51. Garcilazo C, Cavallasca JA, Musuruana JL. Shoulder manifestations of diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6(5):334-40.
52. Utsinger PD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis*. 1985;11(2):325-51.
53. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(3):287-92.
54. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA*. 2007;297(13):1478-88.
55. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am J Med*. 2004;117(6):420-8.
56. Ganokroj P, Boonchaya-anant P. Diabetic muscle infarction: rare complication with a distinct clinical manifestation. *BMJ Case Rep*. 2019;12(4):e228480.
57. Verjee MA, Abdelsamad NA, Qureshi S, Malik RA. Diabetic muscle infarction: often misdiagnosed and mismanaged. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;5(12):285-90.
58. Horton WB, Taylor JS, Ragland TJ, Subauste AR. Diabetic muscle infarction: A systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000082.

# Diabetes *mellitus* e substâncias antipsicóticas

## Doenças psiquiátricas

Pacientes com doenças psiquiátricas apresentam elevada associação com outros distúrbios orgânicos, que podem ser incapacitantes e estar 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%).<sup>1</sup>

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).<sup>2</sup>

As doenças psiquiátricas apresentam uma frequência importante e devem ser tratadas, geralmente, por toda a vida. Na população dos EUA, encontra-se incidência pronunciada de várias doenças psiquiátricas, como esquizofrenia (1%), transtornos bipolares (2%) e depressão maior (8%) (B).<sup>1</sup> Quando analisadas as causas de morte desses pacientes, nota-se que, embora suicídio e acidentes representem 28 e 12%, respectivamente, cerca de 60% delas decorrem de causas orgânicas, em que os distúrbios cardiovasculares são os fatores mais importantes (B).<sup>2</sup>

Há mais de 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).<sup>3</sup> Os trabalhos mais consistentes relatam que os pacientes com esquizofrenia e distúrbios afetivos apresentam 1,5 a 2 vezes maior prevalência de diabetes *mellitus* (DM) e obesidade do que a população geral (B).<sup>4</sup> Estudos menores associam essas condições também a outros distúrbios psiquiátricos.

Enger *et al.* (B)<sup>4</sup> publicaram dados mostrando incidência de 34% de síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos, portanto, superior à encontrada na população geral. Chamaram a atenção também para o alto índice de tabagismo nesses pacientes, fator que, mesmo isoladamente, é muito importante na gênese dos problemas cardiovasculares. Além disso, encontraram aumento na frequência de arritmias (cerca de 60%), de infarto agudo do miocárdio (IAM) (100%) e de morte (50%), demonstrando alta morbimortalidade quando ocorre a associação desses eventos patológicos.

Recentemente, Holt *et al.* (B)<sup>5</sup> mostraram aumento da frequência e gravidade do DM em pessoas com doenças mentais severas do que naqueles sem essas condições.

Pillinger *et al.* (B),<sup>6</sup> 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 terem diabetes.

## Interação etiológica

Desde 1960 já se dava atenção à interação gene-ambiente e sua relação com DM (B)<sup>7</sup> 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 consequente aumento das gorduras visceral e total. Devido ao aumento atual da oferta alimentar, cria-se, portanto, um ambiente propício para o desenvolvimento da síndrome metabólica (B).<sup>8,9</sup>

De maneira concomitante, há descrição de dezenas de genes criando alterações em diversos níveis do metabolismo, com ações específicas ou por meio de interação entre eles, ocupando, desse modo, papel fundamental na etiologia e progressão da síndrome metabólica (B).<sup>10</sup>

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).<sup>11-13</sup> Ainda não se pode afastar a hipótese de que os genes dos componentes da síndrome metabólica e das doenças psiquiátricas tenham uma identidade comum ou mesmo interferência nas suas ações (B).<sup>9</sup>

Quanto à participação de fatores ambientais, inúmeras publicações vêm demonstrando que o estresse causa influência direta no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando à produção aumentada de cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), além de ativação do sistema simpatoadrenal, com aumento de catecolaminas e ativação do sistema renina-angiotensina (B).<sup>14,15</sup> Thakore *et al.* (C)<sup>16</sup> encontraram que, em uma população de pacientes com 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 esquizo-

frenia, apresenta, já ao diagnóstico, maior incidência de DM2 e sobrepeso/obesidade (B).<sup>17</sup>

## Antipsicóticos

Embora a esquizofrenia não seja uma doença curável, em muitos casos os sintomas e a evolução da doença podem ser bem controlados. Entretanto, o sucesso do tratamento 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).<sup>18</sup> Os sintomas das psicoses são divididos em dois grandes grupos:

- **Positivos:** alucinações, delírios e outros;
- **Negativos:** isolamento, apatia, embotamento da afetividade, comprometimento da cognição, entre outros.

### Antipsicóticos de primeira geração

Nos anos 1950, surgiu o primeiro antipsicótico (clorpromazina). A partir de então surgiram vários outros, sem importantes variações no mecanismo de ação ou eficiência terapêutica (B).<sup>19</sup> 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, tiotixeno e penfluridol, entre outros.

O mecanismo de ação desses fármacos dá-se pelo antagonismo dos receptores (D2) dopaminérgicos, apresentando alta afinidade e levando, com essa ação, a importante melhora nos sintomas positivos (B).<sup>20</sup> Esse fato corrobora a hipótese dopaminérgica (mudanças na transmissão dopaminérgica no cérebro seriam responsáveis pela esquizofrenia) (B).<sup>21</sup>

Infelizmente, os antipsicóticos típicos não têm ação em cerca de 30% dos pacientes, a sua ação nos sintomas negativos é mínima e podem causar efeitos colaterais extrapiramidais importantes, como discinesia, acatisia, distonia e parkinsonismo, bem como hiperprolactinemia, quando utilizados em dose efetiva. Esses efeitos colaterais levam ao desenvolvimento de estigmas, angústia e intolerância, ocorrendo, como consequência, uma diminuição na adesão ao tratamento (B).<sup>22</sup> É importante, porém, salientar que são substâncias de baixo custo econômico.

### Antipsicóticos de segunda geração

O novo avanço importante no arsenal terapêutico das doenças psicóticas ocorreu com o aparecimento dos antipsicóticos de segunda geração (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<sub>2a</sub>, sendo essa ação responsável pelo aparecimento de efeitos benéficos nos sintomas negativos, e uma importante diminuição nos efeitos colaterais extrapiramidais (B),<sup>23</sup> mantendo, embora com menor intensidade, o antagonismo aos receptores D2 dopaminérgicos (B).<sup>21</sup> Por serem mais bem tolerados e mais efetivos, passaram a ser, portanto, fármacos de primeira linha para os que necessitam desse tipo de medicação. Em geral, os candidatos ao uso de antipsicóticos são pacientes com transtorno do espectro de esquizofrenia, transtorno bipolar, demência, depressão psicótica, autismo e distúrbios relacionados com o desenvolvimento (B).<sup>1</sup>

Embora tenham causado avanço considerável na qualidade de vida dos pacientes, surgiram várias publicações mostrando a associação dos antipsicóticos atípicos a uma série de eventos indesejados, como aumento de incidência de DM2 (B)<sup>24</sup> e de doença cardiovascular (DCV), sonolência, ganho de peso e dislipidemia (B).<sup>17,25</sup> Esses fatores causam, por conseguinte, diminuição da adesão ao tratamento (B).<sup>26</sup> Tais efeitos colaterais são bem mais frequentes nos pacientes em uso de clozapina e olanzapina, menores naqueles utilizando risperidona, quetiapina e maleato de asenapina e praticamente ausentes quando do uso de ziprasidona e aripiprazol.<sup>27,28</sup>

Kenji Iwaku *et al.* (C)<sup>29</sup> 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).<sup>1,17</sup> 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).<sup>1,30</sup>

### Antipsicóticos mais recentes

Existem antipsicóticos mais novos (B),<sup>31,32</sup> 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).<sup>32</sup>

Um agonista parcial age como estabilizador do sistema neurotransmissor, deslocando a dopamina dos seus receptores quando os níveis desta estão altos (hiperatividade), passando a estimular com menor intensidade. Além disso, quando os níveis de dopamina estão baixos (hipoatividade), eles estimulam os receptores que estão pouco estimulados ou mesmo sem estimulação.

Existe a hipótese de que, nos pacientes com esquizofrenia, os níveis de dopamina estejam elevados em determinados sistemas (mesolímbico), normais em alguns (nigrostriatal) e baixos em outros (mesocortical). Quando administrado um fármaco antagonista, ele terá, devido à diminuição do estímulo em todos os sistemas, uma ação desejada apenas nos sistemas com alto nível dopaminérgico. Entretanto, nos outros sistemas, poderá causar efeitos indesejáveis, como distúrbios de movimento, hiperprolactinemia e até piora dos sintomas negativos.

Portanto, espera-se que um agonista parcial dos receptores D2 estabilize o sistema dopaminérgico. Em modelos animais de esquizofrenia, simulando hiperatividade dopaminérgica, o aripiprazol atuou como antagonista e, nos mesmos modelos, ao simular hipoatividade, atuou como agonista (B).<sup>33</sup> Demonstrou-se que o sistema dopaminérgico tem ação de agonista parcial.

## Ações nos receptores serotoninérgicos

- **Receptores 5-HT<sub>2a</sub>:** o aripiprazol apresenta a mesma ação dos ASG, ou seja, antagonismo levando à diminuição dos sintomas negativos e dos efeitos colaterais extrapiramidais (B).<sup>34</sup>
- **Receptores 5-HT<sub>1a</sub>:** o aripiprazol apresenta atividade agonista parcial e pode, com essa ação, diminuir atividade ansiolítica

e promover melhora na depressão, na cognição e nos sintomas negativos e extrapiramidais nos esquizofrênicos (B).<sup>35</sup>

Quando se observam os eventos adversos relacionados com cada grupo de substâncias, os resultados são diferentes. Por exemplo: quando se correlaciona o uso de antipsicóticos atípicos com o aparecimento dos componentes da síndrome metabólica, a frequência é significativamente diferente do que é visto com o uso do aripiprazol. Isso pode ser observado quanto ao comportamento do peso e ao surgimento da dislipidemia, bem como ao aparecimento e comprometimento do DM2, conforme Quadro 1 (B).<sup>1,31</sup>

## 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,<sup>36</sup> com o aparecimento de eventos metabólicos adversos, como hiperglicemia, dislipidemia, resistência à insulina e DM2. Entretanto, esses eventos adversos não foram encontrados quando do uso de aripiprazol, ziprasidona e amisulprida (B).<sup>30</sup> Jesus C. (C)<sup>37</sup> mostra que, de acordo com a maior parte da literatura, de todos os antipsicóticos, clozapina seguida 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 (HbA<sub>1c</sub>), houve redução em ambos os grupos (B).<sup>38</sup>

**Quadro 1.** Antipsicóticos atípicos e anormalidades metabólicas (B).<sup>1</sup>

Substância	Ano	Peso	Risco DM	Dislipidemia
Clozapina	1989	+++	+	+
Olanzapina	1996	+++	+	+
Risperidona	1993	++	0	0
Quetiapina	1997	++	0	0
Ziprasidona	2001	+	-	-
Aripiprazol	2002	+	-	-
Asenapina	2013	++	+	-

(+) efeito de aumento; (-) sem efeito; (0) resultados discrepantes.

Devido à importante associação dos antipsicóticos atípicos com os componentes da síndrome metabólica, foi desenvolvido um consenso acerca da relação entre substâncias antipsicóticas e DM (B).<sup>1</sup> Da discussão saíram recomendações e comentários como:

- **Avaliação do risco-benefício:** apesar dos efeitos adversos citados, vários fatores devem ser valorizados, como natureza da condição psiquiátrica do paciente, metas, histórico do fármaco, adesão, efetividade da medicação, comorbidades, custo etc. Porém,

os riscos das implicações clínicas dos componentes da síndrome metabólica devem também influenciar a escolha do fármaco;

- **Monitoramento:** 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 surgir mais estudos enfocando tópicos mais específicos.

Em 2007, foi criado o Consenso Brasileiro sobre Antipsicóticos de Segunda Geração e Distúrbios Metabólicos,<sup>39</sup> tendo

participado desse trabalho representantes de várias entidades (Programa Escola-Ciência (PROESC), Programa de Esquizofrenia (PRODESEQ), 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).<sup>40</sup>

Em 2011, foi publicado o primeiro estudo retrospectivo avaliando os efeitos metabólicos dos antipsicóticos em crianças e adolescentes de 5 a 18 anos de idade. Os resultados revelaram um aumento de quatro vezes na taxa de incidência para o 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).<sup>41</sup>

## 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 Psiq*. 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

O diabetes *mellitus* (DM) e suas complicações são alguns dos problemas de saúde crônicos mais significativos e crescentes no mundo, afetando cerca de 425 milhões de pessoas – aproximadamente 90% desses indivíduos apresentam diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).<sup>1</sup> No Brasil, cerca de 12,5 milhões de adultos são afetados, representando 9% da população.<sup>1</sup>

De modo semelhante, as doenças periodontais afetam grande parte da população mundial. A gengivite, a forma mais comum, afeta indivíduos em todas as idades em maior ou menor extensão,<sup>2</sup> podendo ser um sinal claro de pobre controle metabólico em crianças com DM1.<sup>3</sup> Indivíduos com essa doença podem desenvolver resposta ao acúmulo de biofilme bacteriano (placa bacteriana) junto aos tecidos gengivais de forma precoce e hiperinflamatória, quando comparados àqueles sem diabetes.<sup>4</sup> Trata-se de uma condição de tratamento relativamente simples, centrado na remoção de placa bacteriana (fator etiológico primário), cálculo dentário e instrução e motivação aos corretos cuidados de higienização bucal diária.

A periodontite, forma mais destrutiva de doença periodontal, que em grau severo pode levar a perda dentária, está presente em 11% da população mundial e é a sexta doença mais prevalente no mundo, com prevalência aumentada principalmente em indivíduos com mais de 40 anos.<sup>5</sup> É uma doença inflamatória multifatorial crônica associada à disbiose da placa bacteriana dentária, marcada pela destruição progressiva do aparato de suporte do dente, manifestada através de perda de inserção clínica, perda óssea alveolar, presença de bolsas periodontais e sangramento gengival.<sup>6</sup> Quando comparado ao tratamento da gengivite, seu tratamento é mais complexo e requer, além do já descrito para a gengivite, que ocorre concomitantemente, a instrumentação das bolsas periodontais para interromper o processo de destruição dos tecidos que circundam os dentes. Em determinados casos, o uso de antimicrobianos e/ou a realização de procedimentos cirúrgicos periodontais podem ser também necessários.<sup>7</sup>

Como observado em grandes levantamentos populacionais, as pessoas com diabetes, principalmente não o controlado, apresentam risco elevado de periodontite quando comparadas àquelas sem diabetes.<sup>8,9</sup> É um dos principais fatores de risco modificadores sistêmicos da periodontite.<sup>10,11</sup> Foi estabelecido que a relação entre DM e periodontite ocorre de forma bidirecional. Como processo infeccioso, é biologicamente plausível que a presença dessa

doença influencie o controle metabólico das pessoas com diabetes,<sup>12,13</sup> o que também pode ser confirmado por meio de revisões de estudos observacionais<sup>14-16</sup> e de ensaios clínicos randomizados.<sup>17</sup> É importante chamar atenção para o fato de que a principal relação entre DM e doenças periodontais acontece em relação à periodontite, sendo por isso o foco principal dessa diretriz.

## Mecanismos patogênicos da relação entre diabetes *mellitus* e periodontite

Os mecanismos pelos quais o DM influencia o periodonto foram revisados recentemente.<sup>12,13</sup> Estudos pré-clínicos e em humanos demonstraram que a hiperglicemia aumenta a resposta pró-inflamatória no ambiente periodontal. A condição de diabetes afeta muitas propriedades biológicas, incluindo funções celulares (leucócitos, fibroblastos e osteoclastos), citocinas pró-inflamatórias e alteração na relação RANKL/OPG.<sup>12</sup> Existem evidências que apoiam a hipótese de que esses efeitos são mediados pela hiperglicemia e, conseqüentemente, pelos produtos finais de glicosilação (AGE) que se acumulam nos tecidos periodontais.<sup>12,13</sup>

As citocinas inflamatórias, como as interleucinas (IL) 1- $\beta$ , a IL-6 e a relação entre o ligante do receptor ativador do fator nuclear mapa-B (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG), estão elevadas em indivíduos com DM e periodontite, quando comparados àqueles que têm apenas periodontite. Evidências substanciais provenientes de estudos em modelo de animais com diabetes suportam o papel do TNF- $\alpha$  na periodontite. Estudos clínicos e em modelos animais fornecem evidência de função exacerbada de neutrófilos na diabetes e na periodontite.<sup>12,13</sup>

A hiperglicemia associada ao DM leva a alterações na homeostasia do tecido ósseo alveolar e à formação de AGE, a qual desempenha um papel pró-inflamatório e pró-oxidativo nas células. A interação AGE-RAGE pode levar à resposta inflamatória excessiva e destruição do tecido periodontal no diabetes.<sup>12,13</sup> Quando os AGE se ligam ao seu receptor RAGE, o fenótipo celular e a função são impactados criticamente e aumentam a inflamação, o estresse oxidativo e danos ao reparo tecidual. A infecção periodontal potencializa ainda mais esse ciclo vicioso no hospedeiro com diabetes suscetível, levando à destruição periodontal acelerada e mais severa.<sup>13</sup>

## Diabetes como fator de risco para periodontite

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.<sup>18</sup> Os principais resultados abordados foram de dados de dois estudos, um realizado na Dinamarca com pessoas com diabetes do tipo 1 e outro na comunidade de índios Pima, no estado do Arizona, Estados Unidos, que apresenta alta prevalência de DM2. Em pessoas com DM1, 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. Dentre as principais conclusões, observou-se que naqueles com DM2 a prevalência de periodontite avançada era substancialmente maior e que a perda de inserção periodontal e a perda óssea alveolar, o que aumenta a chance de perda dentária, ocorriam precocemente e em magnitude maior do que naqueles sem diabetes.<sup>18</sup> Evidências oriundas de vários estudos observacionais têm confirmado que a diabetes é um fator de risco para a ocorrência de periodontite.<sup>10</sup> Uma metanálise desses estudos, incluindo 49 estudos transversais e oito estudos do tipo coorte, revelou que o diabetes é um fator de risco para periodontite, em que as pessoas com a doença apresentam maior perda de inserção clínica quando comparadas àquelas sem diabetes.<sup>10</sup> Uma outra revisão sistemática de estudos longitudinais prospectivos forneceu evidências de que o DM está associado a risco aumentado para início e progressão da periodontite em adultos.<sup>11</sup> Treze estudos, que avaliaram cerca de 50 mil participantes, foram incluídos na revisão sistemática e seis avaliados na metanálise. As estimativas ajustadas mostraram que o DM elevou o risco de incidência ou progressão da periodontite em 86% (risco relativo = 1,86, intervalo de confiança [IC 95%]: 1,25-2,77) quando em comparação a pacientes saudáveis ou com DM controlado. O tempo de acompanhamento médio foi de 4 anos, com variação de 8 meses a 20 anos.<sup>11</sup>

Uma nova classificação de doenças periodontais foi proposta em 2018.<sup>6</sup> A periodontite é classificada de acordo com o estadiamento do caso, que avalia a severidade e a complexidade de manejo, e o grau, que avalia a progressão e a expectativa de resposta ao tratamento periodontal.<sup>6</sup> Como um dos fatores de risco mais consistentes associados à ocorrência de periodontite, o DM foi incluído como modificador do grau, sendo os indivíduos sem DM, aqueles com DM controlado (hemoglobina glicada – HbA1c < 7%) e aqueles com DM descontrolado (HbA1c ≥ 7%) associados a progressão lenta, moderada ou rápida, respectivamente.<sup>6</sup>

### Diabetes mellitus tipo 2

Vários estudos foram realizados na comunidade de índios Pima, onde um levantamento feito em 2.273 indivíduos encontrou 2,6 vezes mais doença periodontal entre indivíduos com DM do que entre aqueles sem diabetes.<sup>19</sup> Um acompanhamento prospectivo mostrou 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.<sup>20</sup> Observações semelhantes também foram encontradas na população brasileira, em estudo transversal<sup>21</sup> e longitudinal.<sup>22</sup>

Estudos representativos da população americana foram realizados a partir do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES).<sup>8,9</sup> Utilizando dados do NHANES 1988-1994, Tsai *et al.*<sup>8</sup> encontraram que o grau de controle glicêmico foi a variável mais importante na determinação do risco para periodontite severa em indivíduos com DM2. Adultos com mau controle glicêmico (HbA1c > 9%) apresentaram, após ajuste para fatores de confundimento, 2,9 vezes maior probabilidade de periodontite severa do que aqueles sem diabetes. Por outro lado, não foram encontradas diferenças entre aqueles com diabetes e bom controle glicêmico e sem diabetes.<sup>8</sup> Garcia *et al.*,<sup>9</sup> 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.<sup>9</sup>

### Diabetes mellitus tipo 1

Em indivíduos com DM1, a evidência de associação é menor,<sup>10</sup> mas estudos apontam resultados semelhantes aos daqueles com DM2.<sup>23-25</sup> Em um estudo piloto prospectivo, com indivíduos acompanhados após o tratamento periodontal, foi observado que o estado periodontal daqueles com bom controle glicêmico e sem complicações e aqueles com controle moderado foi semelhante aos controles sem diabetes. Os indivíduos com diabetes com controle metabólico fraco e/ou complicações múltiplas apresentaram maior extensão de destruição periodontal no período inicial e maior recorrência de bolsas periodontais profundas durante o período de acompanhamento.<sup>23</sup> Dois estudos do tipo caso-controle encontraram resultados semelhantes.<sup>24,25</sup> Firatli<sup>24</sup> observou maior perda de inserção periodontal naqueles com DM1 quando comparados aos controles sem diabetes e correlação positiva entre a perda de inserção e o tempo de duração do DM. Lalla *et al.*,<sup>25</sup> 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 a destruição periodontal (OR entre 1,84 e 3,72).<sup>25</sup>

### Diabetes mellitus e perda dentária

Devido à destruição do aparato de suporte dos dentes, a periodontite severa pode culminar em perda dentária. Estudos indicam que, em adultos, a periodontite é a principal razão para essa perda.<sup>26,27</sup> Foi demonstrado, em diferentes populações, que a perda dentária total ou parcial está associada ao pobre controle glicêmico do DM.<sup>28-31</sup> Entre adultos dentados, aqueles com DM têm maior número de perdas dentárias.<sup>28</sup> Em média, adultos com diabetes perdem cerca de duas vezes mais o número de dentes do que aqueles sem DM, e um em cada cinco casos de edentulismo (sem dentes) nos Estados Unidos está relacionado à doença.<sup>30</sup> A perda dentária é um importante problema de saúde pública devido a seus efeitos



na qualidade de vida, como resultado de efeitos significativos na saúde bucal e geral.<sup>32</sup> A perda de função mastigatória em consequência da perda dentária devido a periodontite severa pode impactar a nutrição dos indivíduos, uma vez que podem alterar 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 daqueles com diabetes.<sup>33</sup>

## 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 do DM.<sup>14-17</sup> Sugeriu-se que níveis elevados de proteína C reativa (PCR), IL-6 e TNF- $\alpha$  expressos durante o processo de destruição periodontal podem interferir negativamente no controle glicêmico.<sup>12,13</sup> A relação bidirecional entre as doenças potencializa esse ciclo vicioso no DM, podendo levar a uma destruição periodontal mais rápida. O tratamento periodontal, por sua vez, é capaz de reduzir os níveis de PCR e TNF- $\alpha$ ,<sup>34</sup> e assim sugere-se que o estado inflamatório seja reduzido, interferindo positivamente na regulação de insulina, levando ao melhor controle glicêmico.<sup>12,13</sup> Não há evidências suficientes sobre o efeito da terapia periodontal na redução dos níveis glicêmicos em indivíduos com DM1 devido à escassez de estudos.<sup>35</sup> Estudos clínicos que geram melhor evidência, como os de coorte,<sup>36-41</sup> ensaios clínicos randomizados<sup>42-47</sup> ou metanálise<sup>17</sup> têm sido publicados com o intuito de estudar essa relação principalmente em relação ao DM2.

### Estudos do tipo coorte

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. Demmer *et al.*<sup>39</sup> acompanharam pessoas sem diabetes com doença periodontal, durante um período de 5 anos, e observaram que os níveis glicêmicos desses pacientes se elevaram. Atribuíram esse aumento ao status periodontal, uma vez que, naqueles com maior número de sítios periodontais com perda de inserção clínica igual ou superior a 5 mm, o aumento foi significativamente maior.<sup>39</sup> Também estudando pessoas sem diabetes, Ide *et al.*<sup>40</sup> avaliaram 5.948 japoneses por 7 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.<sup>40</sup>

Uma série de estudos foi feita na comunidade de índios Pima.<sup>36-38</sup> Taylor *et al.*<sup>36</sup> relacionaram a periodontite severa no período inicial de observação com a elevação do risco para maior descontrole da glicemia, após acompanhamento de 2 anos. Saremi *et al.*,<sup>37</sup> após 11 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 periodontite ou com periodontite leve a moderada. Em um acompanhamento de 22 anos, a fim de investigar o efeito da periodontite no desenvolvimento de nefropatia e doença renal em estágio final, Shultis *et al.*<sup>38</sup> concluíram que a periodontite é um preditor para o desenvolvimento dessas duas doenças. Em estudo realizado no Brasil, Costa *et al.*<sup>41</sup> observaram que, após o período médio de observação em torno de 3 anos, pessoas com D2 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.

### Ensaio clínicos randomizados e metanálise

A hipótese suscitada pelos ensaios clínicos randomizados (RCT) seria que o tratamento periodontal, descontaminação e, conseqüentemente, diminuição da atividade inflamatória poderiam contribuir para o melhor controle glicêmico daqueles com diabetes. Os RCT que avaliaram o efeito do tratamento periodontal por pelo menos 6 meses de acompanhamento têm apontado resultados controversos.<sup>42-47</sup> Após 3 meses de observação, dois estudos verificaram melhora significativa nos níveis de glicemia,<sup>42,46</sup> mas, assim como os demais estudos, não apresentaram diferenças aos 6 meses de observação.<sup>42-47</sup> Entretanto, um estudo mais bem delineado, publicado em 2018, relatou que alterações nos níveis glicêmicos foram observadas após 1 ano de observação.<sup>47</sup> Esses resultados discrepantes se devem às limitações metodológicas de alguns dos RCT 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.*<sup>45</sup> publicaram o estudo com maior tamanho de amostra já feito. Não se observaram diferenças nos níveis glicêmicos entre indivíduos que receberam tratamento periodontal quando comparados ao grupo controle, sem tratamento.<sup>45</sup> Esse estudo, no entanto, foi objeto de crítica devido aos vieses apresentados.<sup>48</sup> 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 resultantes do tratamento periodontal. Ainda, as alterações nos parâmetros clínicos periodontais após a terapia ficaram aquém do esperado devido à qualidade do tratamento realizado.<sup>48</sup>

No estudo mais recente, D'Aiuto *et al.*<sup>47</sup> (2018) avaliaram, ao longo de 1 ano de observação, o efeito do tratamento periodontal, não cirúrgico e cirúrgico quando necessário, em 264 pacientes com DM2 e periodontite de moderada a severa. Os pacientes também foram submetidos a um rigoroso controle de higiene e terapia periodontal de suporte a cada 3 meses. A inclusão dos pacientes foi também mais criteriosa, em que eles apresentaram pelo menos 20 bolsas periodontais maiores do



que 4 mm, perda óssea alveolar maior do que 30% e pelo menos 15 dentes na arcada dentária. Ao longo de 1 ano, foi vista diferença nos níveis glicêmicos entre o grupo teste (HbA1c = 7,8%) e o controle (HbA1c = 8,3%), que não recebeu o tratamento ao longo do período, apenas raspagem supragengival e polimento dentário, nos mesmos períodos nos quais os pacientes do grupo teste receberam a terapia ativa. Após ajuste para idade, sexo, etnia, hábito de fumar, duração da diabetes, índice de massa corporal e HbA1c inicial, a diferença entre os grupos foi de 0,6% (IC 95%: 0,3-0,9%), permanecendo significativa. O tratamento periodontal ativo empregado se mostrou eficaz, uma vez que, após 1 ano, os pacientes apresentaram em média 27 bolsas periodontais > 4 mm a menos (cerca de 70%), assim como índices de placa, de sangramento e média de profundidade de sondagem (21%, 26% e 0,8 mm menor, respectivamente), em relação aos do grupo controle.<sup>48</sup>

Uma revisão sistemática realizada pela colaboração Cochrane,<sup>17</sup> atualizada em 2015, apontou, a partir de 14 RCT in-

cluídos na metanálise, que há evidências, de baixa qualidade, de que o tratamento periodontal, associado ou não ao uso de antimicrobianos, melhora o controle glicêmico da DM2. Essa melhora foi a redução média de 0,29% (variação de 0-10%-0,48%) de HbA1c, de 3 a 4 meses após o tratamento, mas não há evidências suficientes de que esses resultados sejam mantidos após 6 meses.<sup>17</sup>

Assim, sugere-se que o tratamento periodontal seja benéfico para o controle glicêmico do DM2. A magnitude das reduções de HbA1c de curto prazo obtidas após as intervenções periodontais é semelhante àquela comumente alcançada pela adição de uma segunda medicação a um regime farmacológico.<sup>47</sup> Se tais reduções após a terapia periodontal puderem ser mantidas em longo prazo, isso pode contribuir para a redução da morbidade e mortalidade associadas à doença.<sup>35</sup> Estudos que podem gerar melhor evidência (RCT), mais bem delineados, que possam corrigir vieses apresentados em estudos prévios, ainda são necessários para melhor definir o perfil de paciente que pode ser mais beneficiado e a magnitude desse benefício.

#### Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
O DM é um dos principais fatores de risco associados à periodontite	A
Aqueles com diabetes apresentam maior destruição periodontal e maior perda dentária	A
O risco para que a periodontite ocorra aumenta com a deterioração do controle glicêmico do DM	A
A presença de periodontite pode dificultar o controle da glicemia naqueles com diabetes	A
Embora com evidência mais fraca, o tratamento periodontal pode contribuir para o melhor controle glicêmico de DM2	A
O tratamento da periodontite é relevante e eficaz para interromper o processo de destruição dos tecidos gengivais, controlar a infecção presente, manter os dentes em função adequada e evitar a perda dentária	A

É fundamental que os pacientes com DM sejam alertados quanto à possibilidade de desenvolverem periodontite e maior perda dentária e orientados a procurar o dentista especialista (periodontista) para o correto diagnóstico e tratamento preventivo/curativo.

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

- International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. Bruxelas: International Diabetes Federation; 1996. [acesso em 2018 dez. 19]. Disponível em: [www.idf.org.br/diabetesatlas](http://www.idf.org.br/diabetesatlas)
- Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S17-S27.
- Mariotti A. Plaque-induced gingival diseases. In: Lang NP, Lindhe J, editores. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 6. ed. Chichester; Ames: John Wiley and Sons, Inc., 2015.
- Salvi GE, Kandyllaki M, Troendle A, Persson GR, Lang NP. Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol* 2005;32(3):310-6.
- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. *J Dental Res.* 2014;93(11):1045-53.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S173-S182.
- Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol* 2000. 2017;75(1):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(3):182-92.
- Garcia D, Tarima S, Okunseri C. Periodontitis and glycemic control in diabetes: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol.* 2015;86(4):499-506.
- Chávarry 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(2):107-127.

11. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol.* 2018;55(7):653-667.
12. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol.* 2018;45(2):150-166.
13. 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:S113-34.
14. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(12):738-48.
15. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S135-52.
16. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol.* 2018;45(2):167-187.
17. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD004714.
18. Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16(1):329-34.
19. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care.* 1990;13(8):836-40.
20. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol.* 1998;69(1):76-83.
21. Almeida Abdo J, Cirano FR, Casati MZ, Ribeiro FV, Giampoli V, Casarin RCV, et al. Influence of dyslipidemia and diabetes mellitus on chronic periodontal disease. *J Periodontol.* 2013;84(10):1401-8.
22. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM, 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(5):595-605.
23. 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(7):505-10.
24. Firatli E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. *J Periodontol.* 1997;68(2):136-40.
25. Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, et al. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol.* 2007;34(4):294-8.
26. Hull PS, Worthington HV, Clerehugh V, Tsrirba R, Davies RM, Clarkson JE. The reasons for tooth extractions in adults and their validation. *J Dent.* 1997;25(3-4):233-7.
27. Aida J, Ando Y, Akhter R, Aoyama H, Masui M, Morita M. Reasons for permanent tooth extractions in Japan. *J Epidemiol.* 2006;16(5):214-9.
28. 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 Dent Assoc.* 2013;144(5):478-85.
29. Kowall B, Holtfreter B, Völzke H, Schipf S, Mundt T, Rathmann W, et al. Pre-diabetes and well-controlled diabetes are not associated with periodontal disease: the SHIP Trend Study. *J Clin Periodontol.* 2015;42(5):422-30.
30. 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.
31. Taboza ZA, Costa KL, Silveira VR, Furlaneto FA, Montenegro Jr. R, Russell S, et al. Periodontitis, edentulism and glycemic control in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000453.
32. Gerritsen AE, Allen PF, Witter DJ, Bronkhorst EM, Creugers NH. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:126.
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(5):456-462.
34. Artese HP, Foz AM, Rabelo M de S, Gomes GH, Orlandi M, Suvan J, et al. Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128344.
35. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;137:231-241.
36. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1996;67(10 Suppl):1085-93.
37. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(1):27-32.
38. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, Curtis JM, Shlossman M, Genco RJ, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(2):306-11.
39. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR Jr, Wallaschofski H, Nauck M, et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2010;33(5):1037-43.
40. Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study. *J Dent Res.* 2011;90(1):41-6.
41. Costa KL, Taboza ZA, Angelino GB, Silveira VR, Montenegro R Jr, Haas AN, 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(1):17-25.

42. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997;68(8):713-9.
43. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, et al. Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(3):308-15.
44. Chen L, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J, 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(4):435-43.
45. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, 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(23):2523-32.
46. Zhang H, Li C, Shang S, Luo Z. Scaling and root planing with enhanced root planing on healthcare for type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *J Dent Sci.* 2013;8:272-280.
47. D'Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J, et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(12):954-65.
48. Borgnakke WS, Chapple IL, Genco RJ, Armitage G, Bartold PM, D'Aiuto F, 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(3):127-32.

# Diabetes *mellitus* e hepatites virais

## Introdução

No Brasil, de 1999 a 2017, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 587.821 casos confirmados de hepatites virais. Destes, a maioria de casos é de hepatites virais B (37,1%) e C (34,2%). As hepatites causadas pelo vírus B (HBV) e pelo vírus C (HCV) podem cursar com cronificação, sendo importantes problemas de saúde pública no país.<sup>1</sup>

O fígado é um órgão crucial para o metabolismo dos carboidratos e a homeostase da glicose. As disfunções hepáticas estão associadas a anormalidades glicêmicas e podem estar relacionadas ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), especialmente naqueles que evoluem para doença hepática crônica e cirrose.<sup>2,3</sup> Diversos estudos têm demonstrado aumento do risco de DM2 e de resistência à insulina (RI) em pacientes com hepatites virais crônicas.<sup>4-8</sup> Neste capítulo serão revisados os aspectos epidemiológicos e clínicos envolvendo as hepatites virais B e C e o risco de DM2.

## Hepatite pelo vírus B

A infecção pelo HBV pode causar hepatite aguda ou crônica, e, habitualmente, ambas as formas são oligossintomáticas. Cerca de 5 a 10% dos infectados adquirem HBV cronicamente. Cerca de 20 a 25% dos casos crônicos de hepatite B que apresentam replicação do vírus (HBeAg reagentes) evoluem para doença hepática avançada. A infecção crônica pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), eventos de elevada morbimortalidade.<sup>9-11</sup>

A relação entre infecção crônica pelo HBV e DM2 é controversa. Embora alguns estudos tenham demonstrado que pacientes com infecção pelo HBV apresentam maior risco de desenvolvimento de DM em comparação com indivíduos não infectados,<sup>12,13</sup> esses achados não têm sido confirmados em revisões recentemente publicadas.<sup>14</sup>

Alguns autores defendem que a maioria dos estudos que demonstraram associação entre DM2 e hepatite B não considerara em que fase da infecção os pacientes se apresentavam e que esse é potencial fator de confusão nessas análises. Uma recente metanálise de 32 estudos publicados entre 1999 e 2015 encontrou que a infecção pelo HBV não é um fator de risco independente para DM2. Nessa revisão, uma maior incidência de DM2 foi observada apenas nos pacientes que já apresentavam cirrose.<sup>15</sup>

## Hepatite pelo vírus C

A hepatite pelo vírus C é uma das principais causas de doença hepática crônica, incluindo cirrose e câncer.<sup>16</sup> O HCV pode causar infecção aguda ou, mais comumente, infecção crônica. O quadro clínico é quase sempre assintomático e insidioso. Na maioria dos casos, o diagnóstico é feito após testes sorológicos de rotina ou doação de sangue.<sup>17</sup> Embora os dados oficiais mostrem um menor número de casos notificados, estima-se que a prevalência de pessoas sororreagentes (anti-HCV positivo), na faixa etária de 15 a 69 anos, seja de 0,7%, o que corresponde a cerca de 700 mil casos no Brasil.<sup>18</sup>

São conhecidos sete diferentes genótipos do HCV, sendo o genótipo 1 o mais prevalente no mundo (46% dos casos), seguido pelo genótipo 3 (30%).<sup>19,20</sup> No Brasil, o genótipo 1 também é o mais prevalente. Na Região Sul, há um elevado número de casos de hepatite C pelo genótipo 3.<sup>21</sup>

Na ausência de tratamento específico, a hepatite C crônica em 60 a 85% dos casos e, em média, 20% evoluem para cirrose. O risco de CHC é de cerca de 1 a 5% ao ano.<sup>22</sup>

Estudos epidemiológicos têm mostrado que a infecção pelo HCV está associada a maior prevalência de DM2, sendo superior à encontrada em outras formas de hepatopatias, incluindo a hepatite crônica pelo HBV.<sup>23</sup> O aumento de risco de DM2 nesses pacientes independe da severidade da doença hepática, mas também é maior nos pacientes com cirrose.<sup>23</sup> O DM2 afeta quase um terço dos pacientes, sendo a segunda causa mais comum de doença extra-hepática em pacientes com hepatite C crônica.<sup>24,25</sup> Estima-se que o pré-diabetes seja cerca de quatro vezes mais frequente em pacientes com infecção crônica pelo HCV em comparação a indivíduos saudáveis, especialmente aqueles com maior idade e valores mais elevados de alanina aminotransferase (ALT).<sup>26</sup>

Em estudo com pacientes sem diabetes, a presença de RI diagnosticada pelo modelo matemático de avaliação da homeostase para RI (*homeostasis model assessment of insulin resistance*, HOMA-IR) foi mais comum 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%;  $p < 0,0001$ ). Nesse estudo, a análise multivariada revelou que a infecção pelos genótipos 1 e 4 do HCV, idade > 40 anos, presença de síndrome metabólica, esteatose grave e fibrose extensa foram relacionadas com maior risco de RI. Além disso, os níveis séricos de RNA viral

e a presença de necroinflamação correlacionaram-se com os níveis de HOMA-IR.<sup>27,28</sup>

A presença de DM2 em pacientes com infecção crônica pelo HCV aumenta o risco de CHC,<sup>29,30</sup> sendo observada maior prevalência desse tipo de câncer em pacientes com hepatite C crônica com DM2 em comparação a pacientes com hepatite C crônica sem DM2.<sup>31</sup>

## 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  $\beta$  pancreáticas.<sup>32</sup>

Em pacientes com HCV, têm sido demonstradas diversas alterações da sinalização pós-receptor de insulina. Estudos *in vivo* demonstraram que 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.<sup>33,34</sup> 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.<sup>35</sup> 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  $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR $\gamma$ ).<sup>36</sup> Além disso, o HCV está associado a estresse de retículo endoplasmático, causando fosforilação da proteína Akt e redução da sinalização da insulina.<sup>37</sup> 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.<sup>38</sup> 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.<sup>39,40</sup>

Especula-se, ainda, um papel do HCV na modulação das incretinas. Itou *et al.* demonstraram que os níveis do peptídeo semelhante a glucagon-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) estavam 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).<sup>41</sup>

Sabe-se que as citocinas pró-inflamatórias promovem aumento da gliconeogênese, da lipogênese hepática e dos níveis de ácidos graxos livres.<sup>42,43</sup> Estudos *in vitro* também têm demonstrado que a ativação das vias inflamatórias, incluindo o aumento da expressão do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ) e de seu receptor solúvel, está relacionada com indução de RI hepática e sistêmica e, ainda, implicada no risco de DM2.<sup>44,45</sup> Em pacientes com HCV, os

níveis de TNF- $\alpha$  estão associados diretamente aos níveis de HOMA-IR e ao grau de esteatose.<sup>46</sup>

Mais raramente, fenômenos imunológicos podem estar envolvidos no surgimento de DM. Dois casos DM1 relacionados ao HCV foram descritos até o momento, porém os mecanismos ainda são pouco claros.<sup>47,48</sup> A destruição direta das células  $\beta$  pancreáticas pode ser uma explicação. Demonstrou-se que a descarboxilase do ácido glutâmico (*glutamic acid decarboxylase*, GAD) compartilha similaridades em sequências de aminoácidos com regiões antigênicas de proteínas do HCV,<sup>49</sup> especulando-se que esse vírus possa atuar como gatilho para o desencadeamento de autoimunidade contra a célula  $\beta$ .<sup>50</sup> Além disso, as citocinas inflamatórias, especialmente a interleucina-18 (IL-18), podem estar envolvidas no desenvolvimento de DM autoimune.<sup>51</sup> Por fim, o tratamento com interferon  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), sabidamente envolvido com a desregulação imune,<sup>52</sup> pode induzir ou acelerar um processo diabetogênico em indivíduos predispostos, sendo relatados casos de DM1 em pacientes tratados com essa droga.<sup>53</sup>

## 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.<sup>54</sup> O ciclo de vida do HCV está 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)<sup>55</sup> e o receptor *scavenger* classe B tipo 1 (*scavenger receptor class B type 1*, SRB1).<sup>56</sup> Thomsen *et al.* 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.<sup>57</sup> O LDL-R é, provavelmente, o principal mediador da entrada viral por meio da interação com a ApoE presente nas partículas “lipovirais”.<sup>58</sup>

Uma vez no interior do hepatócito, a replicação viral é fortemente influenciada pelos níveis intracelulares e pela composição dos lipídeos.<sup>54</sup> Assim, o HCV modula o metabolismo lipídico de forma a criar um microambiente favorável à replicação,<sup>59</sup> 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.<sup>60</sup> 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 $\alpha$ , SREBP, RXR $\alpha$ , 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.<sup>54</sup>



Aproximadamente metade dos pacientes infectados pelo HCV tem esteatose, podendo essa prevalência chegar a 86% a depender do genótipo viral.<sup>61</sup> Os genótipos que não são o 3 promovem “esteatose metabólica” e estão significativamente relacionados com RI e SM,<sup>62</sup> 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.<sup>61</sup>

## Risco cardiovascular e hepatite C

Embora a associação entre infecção crônica pelo HCV e doença cardiovascular ainda não seja confirmada, o aumento do risco cardiovascular tem sido considerado uma das manifestações extra-hepáticas da infecção pelo HCV. A sua patogênese é multifatorial, envolvendo vias fisiopatológicas diretas, como inflamação crônica sistêmica, dano endotelial e infecção direta da parede arterial, ou indiretas, secundárias à presença de RI e DM2.<sup>63</sup> Uma metanálise de 22 estudos encontrou maior risco doença arterial coronariana, subclínica e clinicamente manifesta, em pacientes com HCV comparados a controles não infectados (OR: 1,38; IC95%: 1,10-1,73).<sup>64</sup> No entanto, estudos mais robustos são necessários.

## Estadiamento e tratamento das hepatites B e C

Recomenda-se que o estadiamento seja realizado em todos os pacientes com hepatites virais crônicas para caracterizar a presença ou ausência de fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4). O estadiamento pode ser feito por qualquer um dos seguintes métodos disponíveis: 1 - Índice de relação aspartato aminotransferase (AST) sobre plaquetas (APRI); 2 - *Fibrosis-4* (idade, ALT, AST e plaquetas); 3 - Elastografia hepática; 4 - Biópsia hepática. Em pacientes com cirrose, para a caracterização do grau de deterioração hepática, utiliza-se o escore de Child-Pugh.<sup>17</sup>

O tratamento da hepatite B crônica envolve o uso de antivirais análogos nucleosídeos (tenofovir e entecavir) – para a maioria dos pacientes – ou alfa interferona (INF- $\alpha$ ) – reservado para aqueles com evidência de replicação viral persistente (HBeAg reagentes). Os critérios para a indicação de tratamento da hepatite B estão disponíveis *online* no manual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções – Ministério da Saúde, 2017.<sup>9</sup> Geralmente, os antivirais são bem tolerados e pouco associados a efeitos metabólicos deletérios. No entanto, o tratamento com interferon pode propiciar o desenvolvimento de fenômenos autoimunes, incluindo DM1 e resistência à insulina autoimune (tipo B) associado à presença de anticorpos contra o receptor de insulina.<sup>65</sup>

Na última década, houve um considerável avanço no tratamento da infecção pelo HCV. O desenvolvimento de diversos antivirais com ação direta contra o HCV (inibidores de protease) possibilitou resposta virológica sustentada (RVS) acima de 90%, em curto período de tempo (3 meses, em média) e boa tolerabilidade, ao contrário da terapia com INF- $\alpha$

e ribavirina, cuja taxa de resposta era de cerca de 50%, com inúmeros efeitos colaterais e contraindicações.<sup>66</sup> Os esquemas de tratamento atualmente recomendados e fornecidos pelo sistema público de saúde se encontram disponíveis no manual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções – Ministério da Saúde, 2019. O tratamento está indicado para todas os pacientes com hepatite C, independentemente do estadiamento da fibrose hepática. No entanto, o esquema terapêutico proposto e a condução clínica variam de acordo com a fase da doença.<sup>17</sup>

## Abordagem terapêutica

### Antidiabéticos orais e insulina

O tratamento da hiperglicemia em pacientes com hepatopatias crônicas deve respeitar algumas particularidades relacionadas ao uso de antidiabéticos orais em pacientes 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 $\gamma$ .

Uma recente revisão de estudos realizados entre 1946 e 2013 demonstrou inúmeros benefícios do uso da metformina (MTF) em pacientes com hepatopatia crônica pelo HCV,<sup>67</sup> 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.<sup>68,69</sup> Um estudo observacional prospectivo avaliou o uso de MTF em pacientes com DM2 e HCV e mostrou redução da ocorrência de CHC, de morte relacionada com disfunção hepática e de transplante hepático.<sup>70</sup> Quatro estudos caso-controle observaram redução do risco de CHC em pacientes com doença hepática crônica e DM2 tratados com MTF.<sup>71-74</sup> Finalmente, um estudo de coorte retrospectivo indicou maior sobrevida em pacientes com CHC e DM2 em uso de MTF.<sup>75</sup> Nenhum evento adverso grave foi relatado nesses estudos, incluindo acidose láctica.<sup>67</sup> Ressalta-se que a MTF é contraindicada a 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.<sup>76</sup> Estudos farmacológicos têm demonstrado que a utilização de MTF é segura em pacientes que estejam em uso de daclatasvir, um dos novos antivirais de ação direta utilizados no tratamento da hepatite C crônica.<sup>77</sup>

Os agonistas PPAR $\gamma$  também têm sido estudados em pacientes com infecção pelo HCV. A pioglitazona tem sido associada a melhor resposta virológica em pacientes refratários à terapia com INF- $\alpha$ ,<sup>78</sup> a redução da carga viral do HCV genótipo,<sup>79</sup> a melhora da esteatose em pacientes com coinfeção HCV/HIV<sup>80</sup> e a redução da recorrência de hepatocarcinoma.<sup>81</sup> O uso de pioglitazona não está recomendado se o paciente apresentar níveis de alanina aminotransferase (ALT) de 2,5 a 3 vezes acima do limite de normalidade. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática, devendo ser evitada naqueles com disfunção grave.<sup>82</sup> Recomenda-se monitorar as enzimas hepáticas antes e a cada 2 meses durante

o primeiro ano de tratamento. Se for observada icterícia ou elevação persistente de enzimas hepáticas acima de três vezes o limite superior de normalidade (LSN), 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%) tratados com placebo tiveram elevação de ALT  $\geq$  três vezes o LSN. 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.<sup>76,83,84</sup>

Os estudos clínicos com inibidores da DPP-4 demonstraram alterações farmacocinéticas mínimas em pacientes com graus variados de disfunção hepática,<sup>85</sup> portanto não apresentam contraindicações nem requerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave<sup>86</sup> – à exceção da vildagliptina, não recomendada a pacientes com insuficiência hepática e/ou elevação dos níveis de ALT ou AST acima de 2,5 a 3 vezes o LSN. 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).<sup>87,88</sup>

Dentre os agonistas do GLP-1, somente a liraglutida foi estudada em pacientes com DM e disfunção hepática leve a moderada, não havendo contraindicação para o seu uso nesse grupo de pacientes.<sup>89,90</sup> 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,<sup>91-93</sup> entretanto, embora pareça promissor, o uso clínico em pacientes com doença hepática sem diabetes ainda não é recomendado.<sup>82</sup>

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 a pacientes com insuficiência hepática grave devido ao alto risco de hipoglicemia. Raramente essas drogas foram relacionadas com hepatotoxicidade reversível após a suspensão.<sup>82,86</sup>

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. Em estudos de farmacocinética, embora tenha sido observado aumento das concentrações séricas em pacientes com disfunção moderada a grave, essas alterações foram consideradas clinicamente não significativas, e o julgamento clínico poderá guiar a decisão quanto ao uso.<sup>94-96</sup> Recomenda-se cautela a pacientes com disfunção renal e hepática associadas. Não se aconselha canagliflozina a pacientes com insuficiência hepática grave, por ausência de estudos clínicos. Recentemente, essas drogas foram associadas a melhora da esteatose e fibrose hepática em pacientes com DHGNA.<sup>97</sup> Não há dados em pacientes com infecção pelo HCV.

Apesar de pouco indicados atualmente para o controle do diabetes, os inibidores de alfa-glicosidase podem ser úteis

àqueles 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.<sup>98</sup>

Nos pacientes com doença hepática avançada, o tratamento com insulina pode ser necessário, sendo frequentemente utilizado.<sup>99,100</sup> 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.<sup>82</sup> A farmacocinética dos análogos de insulina não é significativamente alterada em pacientes com disfunção hepática.<sup>101,102</sup> Ajustes graduais e monitoramento frequente da glicemia são recomendados.

Um número crescente de estudos tem avaliado a associação entre o uso de insulina e o risco de CHC, sendo encontrados resultados conflitantes que não permitem estabelecer uma clara relação.<sup>103-107</sup> No entanto, alguns mecanismos têm sido sugeridos para explicar essa possível associação, incluindo ativação de vias mitogênicas, ativação de PPAR- $\gamma$ , lipogênese, adipogênese e estresse oxidativo.<sup>108-110</sup> Um recente estudo de base populacional asiático com pacientes com diagnóstico de CHC, entre 2003 e 2013, avaliou a ocorrência de CHC em indivíduos com diagnóstico recente de DM2 em tratamento com qualquer antidiabético oral ou insulina, considerando a presença ou não de hepatite viral crônica. Um total de 5.832 casos de CHC, 1.237 casos em pacientes com hepatites virais crônicas, foi identificado. A incidência de CHC foi positivamente associada ao uso prévio ou atual de pré-misturas de análogos de insulina (OR: 1,27; IC95%: 1,04-1,55), sendo maior naqueles em uso atual de tais fármacos (OR: 1,45; IC95%: 1,12-1,89). Essa associação não foi observada nos pacientes com CHC sem hepatite viral crônica (OR: 1,35; IC95%: 0,92-1,98), sugerindo que a presença de hepatite viral crônica atue como potencializador da oncogênese do CHC. Esses autores recomendaram uma vigilância hepática mais estreita dos pacientes com hepatite viral crônica em uso de pré-misturas de análogos de insulina.<sup>111</sup> Extrapolações para outras populações devem ser feitas maneira criteriosa, e mais estudos são recomendados.

## Hipolipemiantes

Embora a hipercolesterolemia não seja frequentemente observada em pacientes com hepatopatias, o uso de estatinas tem demonstrado potencial benefício.<sup>63</sup> Entre os seus efeitos pleiotrópicos, destaca-se a atividade antifibrótica, possivelmente associada à prevenção de microtromboses dos sinusoides hepáticos.<sup>112</sup> 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.<sup>113,114</sup> Na hepatite C, o uso de esta-

tina parece aumentar a RVS e reduzir a fibrose hepática. O uso de atorvastatina foi associado a menor risco de CHC na doença hepática avançada por todas as causas, especialmente entre pacientes com hepatite crônica B ou C.<sup>112</sup> Além disso, a adição de estatinas (pravastatina) ao tratamento-padrão prolonga a sobrevida de pacientes com CHC avançado.<sup>115,116</sup>

Classicamente, essas drogas estão contraindicadas a pacientes com elevações persistentes de AST e ALT três vezes o LSN; 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 na DHGNA, essas recomendações têm sido revistas e o uso criterioso pode ser considerado a depender do julgamento clínico.

O 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 nos enterócitos e hepatócitos.<sup>117</sup> Assim, acredita-se que o ciclo entero-hepático do HCV possa ser interrompido ao se bloquear o NPC1L1 com ezetimiba.<sup>118</sup> Estão em andamento ensaios clínicos controlados avaliando essa indicação.

## Impacto da terapia antiviral sobre os parâmetros metabólicos

Uma significativa melhora do controle glicêmico (glicemia de jejum e hemoglobina glicada) após a erradicação do HCV com o tratamento antiviral tem sido observada em pacientes com diabetes estabelecido, com impacto sobre o tratamento antidiabético utilizado. Pacientes que alcançam RVS apresentam melhora da RI e da função das células beta.<sup>119,120</sup> O monitoramento da glicemia em pacientes recebendo anti-

rais de ação direta é recomendado a fim de minimizar o risco de hipoglicemia. Redução das doses de ADO e insulina pode ser necessária.<sup>121,122</sup>

Com relação ao efeito do tratamento antiviral sobre os lipídios, observa-se um significativo aumento dos níveis de CT, LDL-c e HDL-c e redução de TG.<sup>63</sup> Além dos efeitos sobre a glicemia e o metabolismo lipídico, o tratamento pode afetar a aterogênese. Um recente estudo mostrou que a RVS alcançada após o tratamento antiviral melhora a aterosclerose carotídea.<sup>123</sup> Estudos adicionais ainda são necessários.

## Considerações finais

As hepatites virais crônicas são doenças complexas, com inúmeras manifestações extra-hepáticas, especialmente metabólicas. Sabe-se que o desenvolvimento de tais distúrbios se traduz 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 novos inibidores de protease com ação antiviral direta contra o HCV. Observa-se, ainda, maior risco de evolução para CHC nos indivíduos com RI e DM2. Além disso, o DM2 pode piorar a imunossupressão em cirróticos, aumentando a incidência de infecções graves e a taxa de mortalidade.

A associação entre hepatites virais crônicas, especialmente, por infecção pelo HCV, e o desenvolvimento de DM2 reforça a necessidade de adoção de medidas preventivas, incluindo rastreamento para diabetes, identificação e controle 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. Espera-se melhora desses desfechos com a ampla utilização de drogas antivirais mais eficazes.

## Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais 2018. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018.
2. Wild SH, Morling JR, McAllister DA, Kerssens J, Fischbacher C, Parkes J, et al. Type 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2016;64(6):1358-64.
3. Kuriyama S, Miwa Y, Fukushima H, Nakamura H, Toda K, Shiraki M, et al. Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease. *J Clin Biochem Nutr.* 2007;40(2):116-22.
4. Büsch K, Waldenström J, Lagging M, Aleman S, Weiland O, Kövamees J, et al. Prevalence and comorbidities of chronic hepatitis C: a nationwide population-based register study in Sweden. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(1):61-68.
5. 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.
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.
7. 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.
8. Serfaty L. Metabolic manifestations of hepatitis C virus: diabetes mellitus, dyslipidemia. *Clin Liver Dis.* 2017;21(3):475-86.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
10. Mandell GL, Bennett JE, Dolin, R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Nova Iorque: Elsevier; 2010.
11. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-128.
12. Lu J, Hou X, Tu H, Tang Z, Xiang Y, Bao Y, et al. Chronic hepatitis B virus infection status is more prevalent in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2017;8(4):619-25.
13. Hong YS, Chang Y, Ryu S, Cainzos-Achirica M, Kwon MJ, Zhang Y, et al. Hepatitis B and C virus infection and diabetes mellitus: A cohort study. *Sci Rep.* 2017;7(1):4606.

14. 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;Suppl 2:S939-47.
15. Shen Y, Zhang S, Wang X, Wang Y, Zhang J, Qin G3, et al. Comparison of type 2 diabetes mellitus incidence in different phases of hepatitis B virus infection: A meta-analysis. *Liver Int*. 2017;37(10):1451-60.
16. World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. 2019 jul. 09 [acesso em 2019 out. 11]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
18. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Razavi H, Schmelzer J, Pessoa M, et al. Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. *J Hepatol*. 2018;68:s193.
19. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.
20. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version. Geneva: WHO; 2016.
21. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(1):41-9.
22. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68.
23. Fabiani S, Fallahi P, Ferrari SM, Miccoli M, Antonelli A. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(4):405-420.
24. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: Epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1140-9.
25. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, Ruffilli I, Corrado A et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(5):586-600.
26. Burman BE, Bacchetti P, Ayala CE, Gelman N, Melgar J, Khalili M. Liver inflammation is a risk factor for prediabetes in at-risk latinos with and without hepatitis C infection. *Liver Int*. 2015;35(1):101-7.
27. 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.
28. 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.
29. Lai MS, Hsieh MS, Chiu YH, Chen TH. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection. *Hepatology*. 2006;43(6):1295-302.
30. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2008;47(6):1856-62.
31. Huang YW, Yang SS, Fu SC, Wang TC, Hsu CK, Chen DS, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: A nationwide cohort study. *Hepatology*. 2014;60(3):807-14.
32. Serfaty L. Metabolic manifestations of hepatitis C virus: diabetes mellitus, dyslipidemia. *Clin Liver Dis*. 2017;21(3):475-86.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Paziienza V, Vinciguerra M, Andriulli A, Mangia A. Hepatitis C virus core protein genotype 3a increases SOCS-7 expression through PPAR- $\gamma$  in Huh-7 cells. *J Gen Virol*. 2010;91(Pt 7):1678-86.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: A case-control study. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1096-101.
45. Lemoine M, Chevaliez S, Bastard JP, Fartoux L, Chazouillères 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.
46. 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.



47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Virus, liver and autoimmunity. *Dig Liver Dis*. 2000;32(5):440-6.
51. 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.
52. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Saf*. 1994;10(2):115-50.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Popescu CI, Dubuisson J. Role of lipid metabolism in hepatitis C virus assembly and entry. *Biol Cell*. 2009;102(1):63-74.
57. 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.
58. 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.
59. Schaefer EA, Chung RT. HCV and host lipids: an intimate connection. *Semin Liver Dis*. 2013;33(4):358-68.
60. 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.
61. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouillères O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;34(3):428-34.
62. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet 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.
63. Drazilova S, Gazda J, Janicko M, Jarcuska P. Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:6150861.
64. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tarantino L, Spadarella G, Tarantino P, et al. The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;221:746-54.
65. Daniel AL, Houlihan JL, Blum JS, Walsh JP. Type B insulin resistance developing during interferon-alpha therapy. *Endocr Pract*. 2009;15(2):153-7.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Romero-Gómez M1, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmerón J, Fernández-Rodríguez 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.
70. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif, 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.
71. 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.
72. 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.
73. Donadon V1, 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.
74. 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.
75. 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.
76. Hill NR, Matthews DR. Pioglitazone and metformin. *Drugs Today (Barc)*. 2007;43(7):443-54.
77. Smolders EJ, Colbers A, de Kanter CTMM, Velthoven-Graafland K, Wolberink LT, van Ewijk-Beneken Kolmer N, et al. Metformin and daclatasvir: absence of a pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interaction in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(10):2225-34.
78. 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.
79. Chojkier M, Elkhayat H, Sabry D, Donohue M, Buck M. Pioglitazone decreases hepatitis C viral load in overweight, treatment



- naïve, genotype 4 infected-patients: a pilot study. *PLoS One*. 2012;7(3):e31516.
80. 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.
  81. 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):115-120.
  82. García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Pérez JZ. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. *Ann Hepatol*. 2015;14(6):780-8.
  83. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106-18.
  84. 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.
  85. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(8):501-14.
  86. Elkrief 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.
  87. 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.
  88. 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*. 2018;28(2):87-109.
  89. 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.
  90. 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.
  91. 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.
  92. 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.
  93. 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.
  94. 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.
  95. 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.
  96. 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.
  97. Akuta N, Watanabe C, Kawamura Y, Arase Y, Saitoh S, Fujiyama S, et al. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: Preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun*. 2017;1(1):46-52.
  98. 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.
  99. 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.
  100. 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.
  101. Kupčová V1, Arold G, Roepstorff C, Højbjerg M, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig*. 2014;34(2):127-33.
  102. 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.
  103. Tseng CH. Type 2 diabetes, smoking, insulin use, and mortality from hepatocellular carcinoma: A 12-year follow-up of a national cohort in Taiwan. *Hepatol Int*. 2013;7(2):693-702.
  104. Miuma S, Ichikawa T, Taura N, Shibata H, Takeshita S, Akiyama M, et al. The level of fasting serum insulin, but not adiponectin, is associated with the prognosis of early stage hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 2009;22(6):1415-24.
  105. Bosetti C, Franchi M, Nicotra F, Ascitto R, Merlino L, La Vecchia C, et al. Insulin and other antidiabetic drugs and hepatocellular carcinoma risk: A nested case-control study based on Italian healthcare utilization databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(7):771-8.
  106. 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.
  107. Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK, et al. Association of Diabetes Duration and Diabetes Treatment With the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer*. 2010;116(8):1938-46.
  108. Spector SA, Olson ET, Gumbs AA, Friess H, Büchler MW, Seymour NE. Human insulin receptor and insulin signaling proteins in hepatic disease. *J Surg Res*. 1999;83(1):32-5.

109. Yu J, Shen J, Sun TT, Zhang X, Wong N. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma. *Semin. Semin Cancer Biol.* 2013;23(6 Pt B):483-91.
110. Chettouh H, Lequoy M, Fartoux L, Vigouroux C, Desbois-Mouthon C. Hyperinsulinaemia and insulin signalling in the pathogenesis and the clinical course of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2015;35(10):2203-17.
111. Chiang CH, Kuo CS, Lin WW, Su JH, Chen JD, Huang KC. Chronic Viral Hepatitis Signifies the Association of Premixed Insulin Analogues with Liver Cancer Risks: A Nationwide Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(12).
112. 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.
113. Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1651-8.
114. 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.
115. Shao JY-H, Lee F-P, Chang C-L, Wu S-Y. Statin-based palliative therapy for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1801.
116. eon 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.
117. 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.
118. Monrroy H, López-Lastra M, Soza A. Hepatitis C virus may have an entero-hepatic cycle which could be blocked with ezetimibe. *Med Hypotheses.* 2017;102:51-55.
119. Milner KL, Jenkins AB, Trenell M, Tid-Ang J, Samocha-Bonet D, Weltman M, et al. Eradicating hepatitis C virus ameliorates insulin resistance without change in adipose depots. *J Viral Hepat.* 2014;21(5):325-32.
120. 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.
121. Ikeda A, Ikeda K, Takai A, Takahashi K, Ueda Y, Marusawa H, et al. Hepatitis C Treatment with Sofosbuvir and Ledipasvir Accompanied by Immediate Improvement in Hemoglobin A1c. *Digestion.* 2017;96(4):228-230.
122. Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, et al. Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1173-1180.
123. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol.* 2018;69(1):18-24.

# 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, estudos de coorte, trabalhos observacionais, bem como no bom senso clínico, necessário para a prática da endocrinologia geriátrica.

Os princípios básicos para o diagnóstico e a classificação de idosos com DM não diferem daqueles aplicados em indivíduos mais jovens. Cabe ressaltar, apenas, que a solicitação do teste oral de tolerância a glicose (TOTG) é ponto fundamental para o diagnóstico precoce do 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 à perda de massa magra associada à senescência ou mesmo sarcopenia, situações frequentes no idoso). Desse modo, caso o TOTG não seja solicitado ativamente pelo médico, 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 mais relaxada do que o recomendado.

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 presença ou não de polifarmácia, a capacidade de autocuidado, o apoio social e a estrutura familiar, a maior frequência de eventos adversos dos medicamentos, 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 com relação à hiperglicemia. Vale aqui a máxima da individualização do cuidado.

## Aspectos do envelhecimento que podem afetar o tratamento

### Deterioração da função cognitiva

Declínio fisiológico ou patológico na função cognitiva (comprometimento cognitivo leve ou mesmo demência), independentemente da etiologia, podem influenciar os cuidados relacionados à doença, a saber: a dieta, o tratamento farmacológico e a automonitorização, devendo a equipe de saúde estar atenta a essa questão e interessada em ajustar a terapia de acordo com esses fatores (B).<sup>1</sup>

### Redução dos estoques de glicogênio hepático e pior resposta à hipoglicemia

Em virtude da diminuição do apetite, alteração no paladar, perda de elementos dentários, dificuldades financeiras etc. – situações clínicas frequentes no idoso e que levam à subnutrição ou mesmo desnutrição franca –, a reserva de glicogênio hepático poderá ficar comprometida. Em caso de hipoglicemia, a capacidade de glicogenólise pode ser insuficiente, com conseqüente maior dificuldade de recuperação dela e maior potencial para eventos graves de hipoglicemia (com necessidade de auxílio de terceiros ou mesmo manifestações neurológicas graves como convulsão e coma) (C).<sup>2</sup>

### Catarata

A frequência de catarata na população idosa com diabetes é três vezes maior do que na população em geral (A),<sup>3</sup> e, quando associada à retinopatia diabética, pode comprometer seriamente a acuidade visual, dificultando o uso de insulina, a automonitorização glicêmica e a tomada dos 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).<sup>4-7</sup> Nessas situações, as metas de controle glicêmico devem ser menos rígidas (C).<sup>8,9</sup>

## Redução do potencial de sobrevida

É preciso tratar de forma menos invasiva pacientes idosos, em especial aqueles com comorbidades que possam comprometer a duração e/ou a qualidade de vida, possibilitando dietas mais liberais, escolha de medicamentos com menor taxa de eventos adversos, menor rigor no monitoramento glicêmico e, conseqüentemente, metas glicêmicas mais flexíveis, com glicemias a qualquer momento (glicemia randômica) abaixo de 180 mg/dL e hemoglobina glicada (HbA1c) > 7% (C).<sup>9</sup>

## 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 adicionais: 1) a modificação do estilo de vida passa a ser elemento-chave do tratamento, sendo fundamental incluir exercício físico contrarresistência (musculação), bem como dieta prescrita por nutricionista. Nesse programa alimentar deve constar um aporte proteico maior que o habitual (acréscimo de 20 a 50% em relação à população não idosa não sarcopênica, perfazendo de 1,2 a 1,5 g de proteína/kg de peso por dia, caso o *clearance* de creatinina estimado seja maior do que 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal); 2) medicamentos antidiabéticos que promovem 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 com diabetes, com maior carga proteica e calórica, devem figurar no leque de opções terapêuticas; 5) o uso de HMB (hidroxi-metil-butilato) encontra apoio em meta-análises feitas em populações sarcopênicas sem diabetes nas doses de 2 a 3 g por dia. Não há estudos feitos especificamente em pacientes com diabetes e sarcopenia. Sendo assim, por ora não é possível se posicionar nem a favor nem contra o uso desse ativo para tal fim. Por outro lado, o uso desse suplemento alimentar é considerado seguro em populações idosas não DM.<sup>10,11</sup>

## 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 nem sempre fácil diferenciação entre os tipos 1 e 2, as diferentes metas de controle glicêmico e as restrições ao uso de vários dos antidiabéticos orais (C).<sup>12</sup>

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 antidescarboxilase do ácido

glutâmico, anti-GAD) deverão ser diagnosticados como tipo 1 e tratados com insulina (A).<sup>13,14</sup> 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. Estes, 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 uma 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 na 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 a 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 do 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]; demência etc.) e idade muito avançada (exemplos: pacientes nonagenários ou centenários), 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 Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) e *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT)



– sugere que a tentativa de controle glicêmico rigoroso em idosos, especialmente naqueles com enfermidades ateroscleróticas conhecidas, além de não prevenir eventos cardiovasculares, pode aumentar a mortalidade (ACCORD), possivelmente, mas não necessariamente, por hipoglicemia (B).<sup>8,14-16</sup>

## Esquema terapêutico

Apesar de as principais sociedades científicas recomendarem metformina associada a mudanças nos hábitos de vida (dieta e atividades físicas com redução do peso) como primeira medida no tratamento do diabetes tipo 2 (C),<sup>17</sup> pode-se evitar ou adiar a introdução do medicamento em razão de frequente intolerância ou contraindicações (hepatopatia, nefropatia, pneumopatia, alcoolismo etc.) em idosos, principalmente naqueles com hiperglicemia leve ou moderada. Se tal conduta não lograr controle glicêmico adequado, o medicamento deve, então, ser iniciado com a menor dose possível, 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 medicamentos, com o objetivo de melhorar o controle metabólico, mas sem provocar efeitos colaterais importantes.

Cabe ressaltar que, para idosos com dificuldade de deglutição, existe uma formulação em pó da metformina, infelizmente não disponível ainda no Brasil. 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, uma vez que torna o esquema terapêutico menos complexo.

## Tratamento dietético

A orientação alimentar do idoso com diabetes segue os princípios básicos estabelecidos para o indivíduos com diabetes sem complicações: normocalórica ou hipocalórica para os obesos (com perda < 7% naqueles com excesso de peso); 55 a 60% de carboidratos (10 a 15% simples); 30% de gorduras (igualmente distribuídas entre saturadas, monoinsaturadas e poli-insaturadas); 10 a 15% de proteínas (0,8 a 1 g/kg/peso, dependendo da função renal); 300 mg/dia de colesterol; 14 g de fibras/1.000 kcal com diminuição das gorduras trans (B);<sup>18</sup> 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).<sup>18</sup> O uso do índice glicêmico pode oferecer benefícios adicionais (B).<sup>18</sup> Bebidas alcoólicas, quando permitidas pelo médico assistente, devem ser restritas a um drinque para mulheres e, no máximo, dois para o homem. A suplementação com antioxidantes, como vitaminas A, E, C e crômio, não é recomendada por falta de evidências científicas que mostrem benefícios. Preferencialmente, nutricionistas com experiência em diabetes devem compor a equipe multiprofissional que cuida do DM idoso. Pode-se recomendar esquema de contagem de carboidratos nos casos ocasionais de insulino terapia intensiva (A).<sup>18</sup> Em pacientes com DM e sarcopenia associada, o aporte calórico deve ser um pouco maior, visando ao ganho de massa magra, assim como a cota proteica recomendada ser de 1,2 a 1,5 g de proteína/kg de peso/d.

O uso de substitutos de refeição desenvolvidos especificamente para a população com diabetes 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 chamados *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)*, *Diabetes Prevention Program (DPP)* e *DiRECT*.<sup>19,20,21</sup>

## Exercício físico

Inúmeros estudos epidemiológicos e de intervenção têm demonstrado os benefícios da atividade física aeróbica no tratamento e na prevenção do diabetes tipo 2 (A).<sup>19-20,24</sup> Pesquisas sobre os efeitos do exercício resistido no controle glicêmico são mais escassas (B),<sup>25</sup> porém frequentemente recomendadas (B).<sup>26</sup>

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. Por outro lado, é preciso evitar subestimar a capacidade do idoso de modificação de hábitos. Alguns trabalhos apontam para uma melhor adesão ao exercício em populações idosas quando comparados a populações mais jovens. Além disso, devemos lembrar que mesmo indivíduos frágeis, quando bem orientados e acompanhados, podem, sim, fazer exercício, sempre ao lado de um profissional de educação física, para minimizar o risco de lesões osteomioarticulares. 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 um ecodoppler ou cintigrafia miocárdica sob estresse farmacológico, realizada por um especialista. A avaliação pré-participação deve ser individualizada, evitando-se testagens excessivas e teste provocativo em indivíduos com alto risco cardiovascular. Endossamos, aqui, a diretriz do



American College of Sports Medicine (ACSM) no que diz respeito à necessidade de screening pré-participação.<sup>27</sup>

Devemos incluir também, no programa do DM do idoso, exercícios de flexibilidade e equilíbrio sempre que possível, uma vez que auxiliam na prevenção de quedas. Lembrar que mesmo volumes semanais baixos de treinamento já podem produzir benefícios em termos de funcionalidade e melhora na capacidade de execução das AVDs (atividades de vida diárias).

## 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, como quedas e subseqüentes 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 o desenvolvimento de acidose respiratória ou metabólica, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência hepática e alcoolismo crônico, também 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, portanto, que em pacientes com creatinina sérica > 0,8 mg/dL se deve realizar o teste de depuração da creatinina, e valores < 30 mL/minuto constituem contraindicação ao uso de metformina (C).<sup>28-32</sup> Clearance de creatinina entre 45 e 30 impõe o uso de metade da dose habitual, ou seja, um máximo de 1.250 mg/dia. Tal recomendação já consta na bula do referido medicamento.

É, geralmente, o medicamento de escolha para idosos com diabetes e obesidade 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  $\beta$ , 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 glibenclamida, devido ao maior risco de hipoglicemia, dando-se preferência às de última geração, como glimepirida 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. Trata-se de um dos medicamentos a serem considerados em pessoas com diabetes com evidências de falência parcial da produção de insulina, geralmente magros, oligossintomáticos e com hiperglicemia leve a moderada (jejum < 300 mg/dL) (A).<sup>33-36</sup>

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 glimepirida e a gliclazida MR devem ser os medicamentos preferidos, por provocarem menos hipoglicemia em comparação com a glibenclamida, ambas bem toleradas pela maioria dos pacientes. O risco de hipoglicemia e de aumento do peso deve ser discutido com o paciente. Inicia-se glimepirida 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 formulação de liberação lenta (MR), inicialmente 30 mg, podendo alcançar 120 mg/dia. Também se encontra disponível a associação metformina/glimepirida 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. Essa questão "custo", com muita frequência, em especial em populações idosas, pode ser o fator definidor na escolha do antidiabético a ser usado.

## 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  $\gamma$  (*peroxisomes proliferator-activated receptor gamma*, PPAR $\gamma$ ) e podem ser recomendadas como o segundo ou terceiro medicamento aos pacientes que não conseguem controle glicêmico com metformina e sulfonilureias. A principal contraindicação às glitazonas é a presença de hepatopatia, com exceção da esteatose hepática, situação considerada por alguns especialistas inclusive como um dos cenários mais apropriados para o uso dessa família de medicamentos. Não devem ser utilizadas em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (classe funcional III ou IV) (A).<sup>37-39</sup> É necessário ter cautela quando do seu uso associado à insulina, em especial em populações idosas, devido ao maior risco de descompensação miocárdica por sobrecarga de volume circulante (B).<sup>40,41</sup> Sabendo-se que a prevalência e a incidência de insuficiência cardíaca são acentuadamente maiores na população idosa com diabetes (B),<sup>42</sup> deve-se fazer cuidadosa avaliação da função miocárdica nesses pacientes antes de acrescentar glitazonas ao esquema terapêutico, principalmente nos que já utilizam insulina. Parece-nos de bom tom não ultrapassar a dose de 30 mg por dia nesse cenário.

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)<sup>43</sup> 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 da rosiglitazona em relação a eventos cardiovasculares (A).<sup>44-46</sup> 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/apendiculares em mulheres na pós-menopausa, particularmente em úmero, mãos e pés, possivelmente por redução da formação e da densidade da massa óssea.<sup>47,48</sup> 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).<sup>24</sup> 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 assim como para melhorar a posologia e consequentemente a adesão.

## Acarbose

A acarbose é um inibidor da enzima  $\alpha$ -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 a 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 gastrointestinais, diminuindo ainda mais sua aceitabilidade. Em raras ocasiões se descreveu 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).<sup>49</sup>

## Glinidas

As duas principais glinidas disponíveis no mercado brasileiro são a repaglinida e a nateglinida, que exercem seus efeitos biológicos de maneira semelhante às sulfonilureias, isto é, estimulando a produção e a secreção de insulina pelas células  $\beta$  (efeito secretagogo de insulina). 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 tende a coincidir com as excursões glicêmicas pós-prandiais. Desse modo, a principal indicação é o 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 com diabetes 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).<sup>50</sup> Há também a possibilidade de as omitir em caso de o idoso optar por não se alimentar (um comprimido por refeição feita – se, porém, a alimentação não ocorrer, a medicação não deverá ser administrada).

## Análogos e agonistas do receptor de GLP-1

Dentre os diversos representantes dessa classe de medicamentos, encontram-se disponíveis no Brasil a exenatida, a liraglutida, a lixisenatida, a dulaglutida e a semaglutida. 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 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 se encontra em faixas mais elevadas e não se dá quando a glicemia se aproxima 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 e da semaglutida ao Brasil, houve avanço em termos de adesão, uma vez que tais medicamentos devem ser aplicados uma vez por semana. Além disso, no caso da dulaglutida, sua caneta aplicadora é de fácil utilização e esconde a agulha do usuário, evitando acidentes perfurocortantes (mais frequentes na população idosa).

Com relação à exenatida, recomenda-se iniciar o tratamento com a 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,<sup>51</sup> 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 clareamento renal, pode ser usada na dose total de 1,5 mg até 30 mL/minuto de *clearance* de creatinina. Quanto à dulaglutida, a dose inicial (a ser usada durante as 4 primeiras semanas de tratamento) é de 0,25 mg, progredindo-se depois para 0,5 mg (e a critério médico até 1 mg caso necessário). Também não há restrições quanto ao seu uso em populações idosas, assim como é possível a sua prescrição para pacientes com Cl Cr até 30 mL/min.

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 ainda é controverso na literatura médica. No estudo *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER),<sup>52</sup> 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),<sup>53</sup> 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 a 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 se restringiu ao grupo de indivíduos com menos de 60 anos. Da mesma forma, os estudos REWIND com a dulaglutida e o estudo SUSTAIN-6 confirmaram redução estatisticamente significativa de MACE de 12% e de 26%, respectivamente. Sendo assim, são drogas capazes de produzir impacto em desfechos duros além do benefício glicêmico.<sup>54,55</sup>

#### 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.<sup>51</sup> O risco de hipoglicemia é mínimo, podendo ser associado 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 ou sarcopênicos. 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.<sup>56</sup> Por sua vez, no estudo *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus* (SAVOR), sobre a segurança cardiovascular da saxagliptina,<sup>57</sup> 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),<sup>57</sup>

também foi tida como neutra quanto a desfechos primários do ensaio, mas teve propensão a 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 consiste em uma boa opção para pacientes idosos.

### **Inibidores do cotransportador de sódio/glicose tipo 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 tipo 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 esse tipo de 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 formais para o seu uso nesse grupo de pacientes. No entanto, já há hoje considerável experiência clínica quanto ao seu uso em idosos. A posologia para todos os medicamentos dessa classe consiste em tomada única diária.<sup>59,60</sup>

No estudo *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG),<sup>61</sup> 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),<sup>62</sup> 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 considerados ao escolher o medicamento da família dos inibidores do SGLT2 a ser administrado. No estudo *DECLARE*, com a dapagliflozina, pacientes com DM2 em prevenção primária e secundária não experimentaram redução significativa em um dos endpoints coprimários do trabalho (MACE), porém tiveram diminuição na taxa de incidência de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular.<sup>63</sup>

Todos esses resultados dos chamados CVOT (*Cardiovascular Outcomes Trials*) devem ser levados em conta no momento de se decidir pelo antidiabético a ser usado na população idosa, sempre tomando cuidado para não extrapolar os resultados obtidos em populações mais jovens para populações mais idosas. Por outro lado, não se devem privar os idosos dos benefícios extraglicêmicos desses medicamentos. Vale a máxima: pesar riscos e benefícios.

### **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 com diabetes.

Independentemente da idade, a insulino terapia deve ser iniciada de imediato a 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).<sup>64</sup> Nesses casos, é possível interromper a insulina e tentar manter a euglicemia com antidiabéticos orais. A insulino terapia também é indicada para casos em que não se consegue alcançar nem manter o controle glicêmico adequado, com a associação de dois ou três medicamentos orais em suas dosagens máximas (B).<sup>65</sup>

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 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).<sup>66,67</sup> 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-se, 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).<sup>68</sup> 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 gulisina), caso a hiperglicemia ocorra nos períodos pós-prandiais. Em algumas situações, a terapia intensificada, com múltiplas aplicações, monitorização 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 a monitorização da glicemia no fluido intersticial ingressou no mercado bra-



sileiro, permitindo aos pacientes a avaliação sem puntura 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 trocado após esse período. Parece tratar-se, portanto, de opção promissora para pacientes nos quais se busca menor impacto (*burden*) da automonitorização, assim como pacientes com maior risco de hipoglicemia, em períodos de desconrole 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 lidar com essa situação e façam uso adequado da terapia.<sup>69,70</sup> Além disso, é necessário orientar os pacientes para confirmar a medida com um teste “convencional” na ponta do dedo (glicemia capilar) sempre que ocorrer hipoglicemia, quando da aplicação de doses de insulina ultrarrápida para correção de hiperglicemia e quando houver desencontro entre o quadro clínico do paciente e a leitura no fluido intersticial. Mais estudos em populações idosas são necessários para determinar o benefício clínico com maior precisão nessa subpopulação.

#### 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
Insulinoterapia 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 com diabetes 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
Quando a insulinoterapia 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 insulinoterapia 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 Clin Med.* 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.
4. Haffner SM, Lethto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34.
  5. 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.
  6. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care.* 1979;2(2):120-6.
  7. 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.
  8. 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.
  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.
  10. Wilson JM, Fitchen PJ, Campbell B, Wilson GJ, Zanchi N, Taylor L et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB). *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10(1):6.
  11. Wu H, Xia Y, Jiang J, Du H, Guo X, Liu X et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61(2):168-75.
  12. Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 1):S3-5.
  13. Kilvert A, FitzGerald MG, Wright AD, Natrass M. Newly diagnosed, insulin-dependent diabetes mellitus in elderly patients. *Diabet Med.* 1984;1(2):115-8.
  14. Benbow SJ, Walsh A, Gill GV. Brittle diabetes in the elderly. *J R Soc Med.* 2001;94(11):578-80.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2017;391(10120):541-551.
  22. Lindstrom 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, Garber CE, Whitfield GP, Magal M et al. Updating ACSM's Recommendations for Exercise Preparticipation Health Screening. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(11):2473-79.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334(9):574-9.
  31. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ.* 2005;173(5):502-4.
  32. 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.
  33. Graal MB, Wolfenbuttel BH. The use of sulphonylureas in the elderly. *Drugs Aging.* 1999;15(6):471-81.
  34. Jennings PE. Oral antihyperglycaemics: considerations in older patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs Aging.* 1997;10(5):323-31.
  35. Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations. *Drug Aging.* 2001;18(1):31-44.
  36. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1681-6.
  37. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidi-

- nediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet*. 2007;370(9593):1129-36.
38. Wooltorton E. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *CMAJ*. 2002;166(2):219.
  39. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2148-53.
  40. 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.
  41. 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.
  42. 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.
  43. 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.
  44. 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.
  45. 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.
  46. 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.
  47. ADRAC. Thiazolidinediones and reduced bone density. *Aust Adv Drug React Bull*. 2007;26:18.
  48. 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.
  49. 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.
  50. 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.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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.
  54. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;S0140-6736(19):31149-3.
  55. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
  56. 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.
  57. 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.
  58. 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.
  59. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):140-51.
  60. Bode B, Stenlof 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.
  61. 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.
  62. 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.
  63. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-357.
  64. 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.
  65. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU; 4001 Study Group. Glimpiride 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.
  66. 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.
  67. 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.
  68. Wolffenbutterl 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.
  69. 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.
  70. 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.<sup>1</sup> Geralmente de caráter transitório, a hiperglicemia do estresse envolve fisiopatologia complexa, compreendendo um estado de resistência insulínica aliado à supressão da liberação de insulina pelas células  $\beta$ -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 glicídeos.<sup>2,3</sup> 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.<sup>1</sup> 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).<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup>

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 de maior morbimortalidade.<sup>6,7</sup> Em razão disso, alguns hospitais nacionais, seguindo tendência internacional, criaram núcleos multiprofissionais especializados no controle glicêmico hospitalar, com o desenvolvimento de protocolos validados para a realidade de cada serviço, o que também tem sido uma exigência de alguns institutos de acreditação hospitalar, como a *Joint Commission*.<sup>8</sup>

A utilização de métodos de controle glicêmico informatizados melhora significativamente o controle glicêmico, aumentando o período dentro da meta e reduzindo a ocorrência de eventos hipoglicêmicos.<sup>9</sup> No Brasil, o serviço de endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP desenvolveu um *software* (InsulinAPP Solução Hospita-

lar), validado pela instituição, para o auxílio na determinação e na correção do tratamento insulínico subcutâneo, em pacientes com hiperglicemia em ambiente hospitalar. Esse aplicativo é livremente disponibilizado para baixar pela rede.<sup>10</sup>

### Quadro 1. Recomendação e conclusão.

Recomendação e conclusão	Grau de recomendação
A terapia da hiperglicemia no ambiente hospitalar deve preferencialmente utilizar planilhas escritas ou protocolos eletrônicos validados, com ajustes predefinidos para a correção da oscilação glicêmica e adequação do alvo terapêutico.	E

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.<sup>11</sup>

## Abordagem inicial e metas glicêmicas

Em todos os pacientes hospitalizados, recomenda-se a realização de pelo menos um teste de glicemia admissional.<sup>12</sup> 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.<sup>13</sup> A mensuração de HbA1c acima de 6,5% possibilita a identificação de pacientes com DM, desconhecidos 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.<sup>14</sup> A participação de uma equipe especializada no controle glicêmico hospitalar tem demonstrado ser capaz de reduzir o tempo de hospitalização, alcançar um controle glicêmico mais favorável, reduzir a taxa de eventos adversos, diminuir a



taxa de readmissão hospitalar e reduzir os custos hospitalares.<sup>15</sup> Muitas vezes, a glicemia retorna a patamares adequados após medidas gerais, como hidratação endovenosa, uso de agentes anti-térmicos, oxigenoterapia e analgesia, por exemplo.

**Quadro 2.** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Realize o exame de HbA1c em todos os pacientes com DM ou com hiperglicemia detectada (glicemia >140 mg/dL) em todo paciente admitido no hospital, exceto se não tiver sido realizado nos últimos 3 meses.	B
Quando disponível no serviço, considere consultar uma equipe especializada no controle glicêmico para a condução terapêutica de pacientes com hiperglicemia hospitalar.	E

Atualmente, recomenda-se como meta terapêutica um patamar de glicemia entre 140 e 180 mg/dL para a maioria dos pacientes críticos e não críticos (NE: A).<sup>16</sup> Esses patamares foram definidos em consenso da Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA) e da 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.<sup>17,18</sup> Eventualmente, em pacientes não críticos, de baixo risco para hipoglicemia, e sem maiores comorbidades, pode ser aceita glicemia entre 110 e 140 mg/dL (NE: C). Por sua vez, níveis mais elevados podem ser considerados nos pacientes terminais ou naqueles muito idosos.<sup>19</sup>

**Quadro 3.** Recomendação e conclusão.

Recomendação e conclusão	Grau de recomendação
A terapia insulínica deverá ser iniciada quando persistirem patamares glicêmicos acima de 180 mg/dL. Uma vez instituída a insulino-terapia, a meta glicêmica recomendada está entre 140 e 180 mg/dL para a maioria dos pacientes críticos e não críticos.	A

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.<sup>20</sup>

Nos pacientes em dieta oral, recomenda-se o teste antes e duas horas após as 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).<sup>21</sup>

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.<sup>22</sup>

## Terapia farmacológica da hiperglicemia

No ambiente hospitalar, a insulina é o padrão-ouro no tratamento da hiperglicemia (NE: A).<sup>23</sup> 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.<sup>24</sup>

Em estudo, 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), 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*.<sup>25</sup> A vantagem dessa classe farmacológica é seu baixo potencial para hipoglicemia, em função dos efeitos moduladores nas células  $\alpha$  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.<sup>26</sup>

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).<sup>27</sup> 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.

**Quadro 4.** Recomendação e conclusão.

Recomendação e conclusão	Grau de recomendação
Não é recomendada a utilização isolada das tabelas progressivas de insulina ( <i>sliding scale</i> ) no controle glicêmico hospitalar.	A

## 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 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.<sup>28</sup>

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:<sup>28</sup>

- 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; utiliza-se a proporção de 0,5 a 2,0 UI/kg nos indivíduos com DM2, nos pacientes 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).<sup>29</sup>

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.<sup>30</sup>

## 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).<sup>12</sup> Esse esquema compreende a utilização de insulina basal, que representará aproximadamente 50% da DDTI, e de insulina prandial, correspondendo aos restantes 50% da DDTI, dividida nas principais refeições ou, alternativamente, com doses definidas pela contagem de carboidratos.

### Quadro 5. Recomendação e conclusão.

Recomendação e conclusão	Grau de recomendação
O esquema basal- <i>bolus</i> , com doses de correção, na administração de insulina subcutânea constitui o método de escolha no tratamento de pacientes não críticos com boa aceitação alimentar. Nos pacientes não críticos com comprometimento da ingestão oral, recomenda-se o esquema com insulina basal e correções periódicas a cada 4 a 6 horas.	A

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).<sup>12</sup> 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 normalmente 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 total do dia anterior.

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 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.<sup>31</sup> 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 em substituição à glargina U100.<sup>32</sup>

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), além da incerteza quanto à aceitação da dieta pelo paciente hospitalizado.

Não se recomenda o uso de insulinas comercializadas como pré-mistura, pela demonstração de elevado risco de hipoglicemia.<sup>33</sup>

## Nutrição hospitalar e insulino-terapia

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.<sup>34</sup> 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, indivíduos com 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.<sup>35</sup>

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).<sup>36</sup> 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 maior 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.<sup>37</sup>

## 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 hipoglicemizante dependem do tipo de corticosteroide.<sup>38</sup>

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 sempre 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).<sup>39</sup>

### 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 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).<sup>40</sup>

Em pacientes que realizam hemodiálise, existe uma tendência maior a hipoglicemia nas 24 horas subsequentes ao procedimento. Deve-se evitar o uso de insulinas rápidas no período de 1 a 2 horas antes do procedimento devido ao risco de hipoglicemia. 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).<sup>41</sup>

### 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.<sup>42</sup> 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.<sup>43</sup> 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, o uso correto de medicamentos anti-hiperglicemiantes, a importância da monitorização da glicemia e o reconhecimento e a conduta diante de hipoglicemia ou hiperglicemia, aumentando, dessa maneira, a adesão ao tratamento, a fim de reduzir as complicações decorrentes do DM, abreviar o tempo de internação e diminuir a taxa de readmissão hospitalar.

Nesta ocasião, a dosagem de HbA1c, feita durante a internação, fornece informações importantes de como proceder. Se a HbA1c for inferior a 7%, manter o tratamento de que o paciente vinha em uso; entre 7 e 9%, provável necessidade de adicionar uma dose de insulina basal aos ADOs; superior a 9%, a necessidade será de prescrição de insulina em esquema basal-*bolus*.

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.<sup>44</sup>

## 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 [acesso em 21 set 2017]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/imagens/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, Colguitt 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. Gillaizeau F, Chan E, Trinquart L, Colombet I, Walton RT, Rège-Walther M, et al. Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD002894.
10. Toyoshima MT, de Souza AB, Admoni SN, Cukier P, Lotenberg SA, Latronico AC, et al. New digital tool to facilitate subcutaneous insulin therapy orders: an inpatient insulin dose calculator. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:114.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Wang YJ, Seggelke S, Hawkins RM, Gibbs J, Lindsay M, Hazlett I, et al. Impact of glucose management team on outcomes of hospitalization in patients with type 2 diabetes admitted to the medical service. *Endocr Pract.* 2016;22(12):1401-5.
16. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1119-31.
17. 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.
18. 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.
19. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults. *Diabetes Care.* 2017;40(4):509-17.
20. 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.
21. Boutin JM, Gauthier L. Insulin infusion therapy in critically ill patients. *Can J Diabetes.* 2014;38(2):144-50.
22. Gomez AM, Umpierrez GE. Continuous glucose monitoring in insulin-treated patients in non-ICU settings. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(5):930-6.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S120-7.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. 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.
  35. Bogun M, Inzucchi SE. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Clin Ther*. 2013;35(5):724-33.
  36. Korytkowski MT, Salata RJ, Koebel 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009;15(5):469-74.
  40. 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.
  41. 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.
  42. Ahmadiéh H, Azar ST. Liver disease and diabetes: association, pathophysiology, and management. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(1):53-62.
  43. 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.
  44. 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.

# Hipoglicemia hospitalar

## Introdução

A ocorrência de episódios de hipoglicemia (HG) no hospital é relativamente frequente, sobretudo em pacientes com diabetes *mellitus* (DM). É muito importante que a hipoglicemia seja reconhecida e tratada precocemente, uma vez que este evento aumenta a morbidade, tempo de internação e mortalidade hospitalar. Pacientes sem DM podem ter episódios de HG e devem ser investigados, se apresentarem a tríade de Whipple (sinais e/ou sintomas consistentes com HG; baixa concentração plasmática de glicose e resolução desses sinais ou após a elevação da concentração plasmática de glicose). Pacientes clinicamente doentes, em especial aqueles sem história de DM, e que evoluem com episódios de HG devem ter a história clínica minuciosamente revisada em busca de indícios de distúrbios específicos como, por exemplo, o uso de substâncias hipoglicemiantes (acidental, sub-reptício ou mesmo malicioso), presença de doenças críticas (sepse; desnutrição; hepatopatia, nefropatia

ou cardiopatia graves; e deficiências hormonais, como a insuficiência adrenal [hipocortisolismo]).<sup>1</sup> A HG é um marcador independente para mortalidade de pacientes idosos com ou sem diabetes.<sup>2,3</sup> No caso de indivíduos sadios internados para investigação de HG, as causas de HG hiperinsulinêmica, tais como insulinoma e síndrome pancreatogênica hipoglicêmica não-insulinoma, devem ser afastadas.<sup>1</sup> A investigação de HG em pacientes sadios sem diabetes não será abordada neste capítulo. Convém lembrar que estas últimas causas são mais raras, mas também podem ocorrer em um paciente com diagnóstico prévio de DM.<sup>4</sup>

## Definição

A HG hospitalar é definida como qualquer glicemia < 70 mg/dL (3,9 mmol/L),<sup>5</sup> enquanto valores < 54 mg/dL (<3,0 mmol/L) caracterizam uma condição grave e clinicamente importante.<sup>6</sup> A *American Diabetes Association* (ADA) classifica a HG hospitalar em três níveis (Quadro 1).<sup>5</sup>

**Quadro 1.** Níveis de hipoglicemia hospitalar.

Nível	Definição
1	Glicemia < 70 mg/dL (3,9 mmol/L) e ≥ 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
2	Glicemia < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
3	Evento grave caracterizado por HG que cause estado mental alterado e/ou incapacidade física, necessitando de assistência de outra pessoa para recuperação

## Fatores de risco ou fatores preditivos de hipoglicemia hospitalar

Os fatores de risco para HG hospitalar em pacientes com DM podem ser inerentes à condição do paciente ou iatrogênicos, e estão indicados no Quadro 2.<sup>7-11</sup>

**Quadro 2.** Fatores de risco de hipoglicemia hospitalar.

Inerentes à condição do paciente
Idade avançada
Duração do DM
Hemoglobina glicada diminuída
Caquexia
Baixa ingestão nutricional
Gravidade das doenças de base

Inerentes à condição do paciente
Insuficiência renal
Insuficiência hepática
Doença cerebrovascular
Infecções
Tempo de hospitalização
Grande variabilidade glicêmica
Iatrogênicos
Esquema inadequado de insulinoterapia hospitalar, incluindo doses e horários de aplicação de insulina inapropriados
Uso de antidiabéticos orais

Akirov *et al.* mostraram que o risco de HG aumenta em 11% a cada década de vida. Esse aumento do risco pode estar relacionado com polifarmácia, alteração da farmacodinâmica de medicamentos e uma menor resposta contrarreguladora em idosos.<sup>7</sup>



Entre os fatores de risco importantes para HG durante a internação hospitalar, e também para a HG de modo geral, estão: uma história de episódios de HG frequentes, ou de episódios com sintomas imperceptíveis, ou ainda a ocorrência prévia de episódios de HG grave. Observou-se que 84% dos pacientes que relataram um episódio de HG grave (definida neste estudo por valores  $< 40$  mg/dL) tiveram um episódio anterior de HG ( $< 70$  mg/dL) durante a mesma admissão.<sup>12</sup>

O risco de HG é maior em pessoas com DM de evolução prolongada e deficiência muito significativa de insulina endógena, especialmente se associada à liberação deficiente de contrarreguladores. Do mesmo modo, o risco de HG é aumentado em pessoas com baixos níveis de hemoglobina glicada, doença renal (associada à diminuição da produção renal de glicose e à excreção reduzida da insulina injetada), desnutrição ou baixo peso corporal (maior sensibilidade à insulina), ou quando há náusea ou vômito. A presença de septicemia ou a produção deficiente de hormônios contrarreguladores como cortisol e hormônio do crescimento, são outros fatores de risco adicionais.<sup>7,10,13</sup>

Os pacientes com dificuldade para perceber a HG são especialmente afetados por episódios de HG graves, assim como indivíduos que recebem anestésias, indutores de sono, analgésicos ou qualquer tipo de medicamento que diminua as funções cerebrais. A HG assintomática pode ser observada em quase 50% dos pacientes tratados com insulina.<sup>10</sup> Idosos e crianças pequenas têm naturalmente uma menor percepção dos sintomas de HG.<sup>10</sup> A presença de insuficiência cardíaca também está associada ao risco de HG grave.

As cirurgias bariátricas disabsortivas prévias constituem uma causa cada vez mais comum de internação de pacientes com diagnóstico de HG.

A monitoração inadequada da glicemia, os erros na interpretação da prescrição e a falta de comunicação entre os profissionais de saúde que cuidam dos pacientes são fatores de risco significativos que justificam a importância da educação continuada desses profissionais.

Algumas substâncias não relacionadas ao tratamento do diabetes e que têm potencial de causar HG, bem como o álcool, estão associadas à frequência aumentada de HG. Dentre as substâncias com maior nível de evidência desta associação, destacam-se o gatifloxacino, a pentamidina, a indometacina e o quinino e derivados.<sup>1</sup>

Gómez *et al.*, utilizando monitoração contínua da glicose intersticial (*continuous glucose monitoring system*, CGMS), mostraram que a incidência de HG diminuía 14% a cada aumento de 10 mg na média de glicose, e aumentava substancialmente (3 vezes) nos pacientes com grande variabilidade glicêmica.<sup>14</sup>

Um estudo de coorte envolvendo 111 hospitais localizados na Espanha desenvolveu e validou uma ferramenta de predição clínica do risco de HG hospitalar, cuja precisão aproximada é de 72%. Uma taxa de filtração glomerular  $< 30$  mL/minuto, uma dose de insulina  $> 0,3$  unidades/kg/dia, o tempo de internação e um episódio prévio de HG nos 3 meses anteriores à admissão foram as variáveis independentes associadas à HG.<sup>8</sup>

## Eventos desencadeantes

Os fatores capazes de desencadear episódios de HG iatrogênica são: prescrição errada de insulina; redução súbita da dose de corticosteroides; redução da ingestão oral; vômitos; início de jejum ou pausa alimentar; falta de coordenação do tempo de administração da insulina de ação rápida ou ultrarrápida em relação às refeições; taxa reduzida de infusão da solução intravenosa de glicose; interrupção inesperada da alimentação oral, enteral ou parenteral; hemodiálise; e capacidade alterada do paciente de relatar sintomas (Quadro 2).<sup>5,11</sup>

## Prevenção

A prevenção da HG hospitalar é de extrema importância, com impacto imediato na morbidade e mortalidade hospitalar. O modo mais eficaz de evitar essa condição é a atenção aos eventos desencadeantes e cuidados relacionados.

A HG iatrogênica pode ser prevenida evitando a prescrição inadequada de medicamentos hipoglicemiantes, o manejo inadequado do primeiro episódio de HG, e os atrasos nos horários das refeições após a administração da insulina prandial.<sup>5,11</sup>

É de extrema importância avaliar a causa dos episódios de HG, para assim evitar recidivas, possibilitar o reconhecimento de falhas técnicas e melhorar a qualidade do serviço hospitalar.

Quando da ocorrência de um episódio de HG hospitalar, deve-se rever a prescrição da insulino terapia para decidir quanto à redução da dose, especialmente de insulina basal.<sup>5</sup>

As equipes médica e de enfermagem devem estar atentas aos períodos de jejum, programados ou não, para o ajuste da dose de insulina.<sup>11</sup>

A implementação de um protocolo institucional para HG hospitalar e a existência de uma comissão multidisciplinar proativa de controle glicêmico hospitalar são ações que podem reduzir a incidência de episódios de HG.<sup>11,15-17</sup> A educação continuada da equipe que cuida dos pacientes também tem papel fundamental na prevenção e tratamento dos episódios de HG.<sup>11</sup>

## Hipoglicemia em serviços de emergência

A HG é um dos eventos adversos mais comuns no tratamento de pacientes com DM tipo 2 (DM2) e é mais frequente do que as emergências hiperglicêmicas relacionadas ao DM (cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar). Nos serviços de emergência, em torno de 25% das hospitalizações por eventos adversos de substâncias estão relacionadas à HG, com uma frequência ainda maior em pacientes de idade mais avançada.<sup>18</sup> Foi desenvolvida uma ferramenta para prever o risco de um paciente com DM2 procurar hospitais ou serviços de emergência devido à HG, considerando a frequência de utilização dos serviços de emergência em consequência de HG ou por outras condições, o uso de insulina e/ou de sulfonilureias, a condição de indivíduo com nefropatia grave ou terminal, e a idade acima de 77 anos.<sup>18</sup>

## Hipoglicemia em enfermarias

O esquema de insulino-terapia e os tipos de insulina administrados podem modificar o risco de HG no ambiente hospitalar.

O esquema basal-*bolus* de insulino-terapia é o recomendado para tratamento da hiperglicemia em pacientes não críticos e que apresentam boa ingestão alimentar oral.<sup>5,20</sup>

Sem o uso de insulina basal, dificilmente se atinge um controle glicêmico adequado e a variabilidade glicêmica é excessiva.

Numerosos estudos apontam que o uso de um esquema de escalonamento da dose de insulina (*sliding scale insulin*, SSI) está claramente associado à manutenção de hiperglicemia, reduzindo o risco de HG. No entanto, a diminuição do risco não compensa o descontrole glicêmico decorrente de um esquema tão inadequado como o SSI. Uma revisão sistemática publicada em 2017 mostrou que o esquema basal-*bolus* de insulino-terapia aumenta o risco de HG leve, mas não modifica o risco de HG grave, em comparação com observado com o esquema SSI.<sup>21</sup> Um estudo recente conduzido em um hospital acadêmico de nível terciário mostrou redução significativa dos episódios de HG após a introdução do esquema basal-*bolus* como esquema padrão, em comparação ao observado com o esquema SSI previamente utilizado na rotina.<sup>22</sup> Outro estudo mostrou baixa incidência de HG em pacientes de DM2 com o esquema basal-*bolus* de insulino-terapia por meio de CGMS.<sup>14</sup>

Estudos que compararam uso de análogos de insulina (glargina ou detemir) com insulinas humanas (NPH e regular) não mostraram diferença significativa quanto ao risco de HG.<sup>23,24</sup> Um estudo mostrou diferença significativa do número de episódios de HG graves entre o grupo tratado com insulina humana e o grupo da glargina.<sup>23</sup> No entanto, embora a dose total de insulina tenha sido igual entre os grupos, os pacientes do grupo dos análogos de insulina receberam menos insulina basal do que aqueles do grupo de insulina humana, por isso não foi possível discriminar se o aumento dos episódios de HG grave foi consequência do tipo de insulina ou da maior proporção de insulina basal.

O uso hospitalar de insulina detemir, comparado com uso de glargina, não mostrou diferença quanto ao risco de HG,<sup>25-28</sup> assim como o uso de insulina glulisina imediatamente antes das refeições, comparado à insulina regular 30 minutos antes da refeição; por outro lado, no ambiente hospitalar, a aplicação de insulina prandial com 30 minutos de antecedência é extremamente improvável.<sup>29</sup>

Um estudo prospectivo randomizado empregando um esquema basal-*bolus* para comparar o uso de uma mistura de insulinas (70% de NPH e 30% de insulina regular) ao uso de insulina glargina e glulisina, mostrou um risco aumentado de HG com o uso da mistura de insulinas.<sup>30</sup> No entanto, a proporção insulina basal-*bolus* prandial no grupo glargina e glulisina era diferente (50% de cada).

Outro estudo comparativo sobre o uso de esquemas de insulino-terapia basal-*bolus* e basal-*plus* não mostrou diferença quanto ao risco de HG.<sup>31</sup>

Mais recentemente, os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4) foram estudados quanto ao uso hospitalar. Estudos com sitagliptina e linagliptina substituindo a insulina prandial não mostraram diferença significativa quanto à incidência de HG.<sup>32-34</sup>

A prescrição de alta hospitalar para pacientes com DM que desenvolvem insuficiência renal aguda durante a internação exige cuidado redobrado, devido ao risco aumentado de HG pós-alta.<sup>35</sup>

## Hipoglicemia em pacientes críticos

A ocorrência de HG no contexto de terapia intensiva também é preditiva de maior mortalidade,<sup>36</sup> tanto por causa iatrogênica quanto espontânea.<sup>37</sup>

A controvérsia sobre os riscos e benefícios do controle glicêmico intensivo e do controle convencional nas unidades de terapia intensiva teve início com os estudos de van den Berghe *et al.*<sup>38,39</sup> e foi sustentada pelos resultados de estudos como o NICE-SUGAR.<sup>40</sup> Tal controvérsia levou à consideração de uma meta glicêmica menos rigorosa na terapia intensiva, com manutenção das glicemias entre 140 e 180 mg/dL. Uma metanálise mais recente falhou em demonstrar melhora ou piora da mortalidade com o controle glicêmico intensivo, porém foi observado um aumento aproximado de 5 vezes no risco de HG.<sup>41</sup>

Algoritmos de insulino-terapia endovenosa com auxílio de computador podem ser úteis para um controle glicêmico mais restrito, bem como para diminuir o risco de eventos hipoglicêmicos, em comparação com o protocolo de papel padrão.<sup>42</sup> No Brasil, um protocolo de insulino-terapia endovenosa foi desenvolvido por meio do aplicativo InsulinAPP – UTI,<sup>43</sup> cuja validação foi realizada e apresentada em congresso.<sup>44</sup>

## Consequências da hipoglicemia

A HG pode causar efeitos neurogênicos e neuroglicopênicos indesejados, tais como ansiedade, aumento do apetite, tremores, palpitações, sudorese e diminuição do nível de consciência, podendo ser fatal.<sup>13</sup>

A HG hospitalar é amplamente reconhecida como marcador de mau prognóstico de morbidade-mortalidade, bem como de aumento do tempo de internação e dos gastos para o sistema de saúde.<sup>16,45-50</sup> Também está relacionada com maior risco de quedas.<sup>51</sup> Além de causarem efeitos psicológicos negativos, os episódios de HG grave estão associados com arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, convulsões, dano cerebral e mortalidade.<sup>13,17</sup>

## Tratamento

O tratamento da HG hospitalar deve se basear na correção da glicemia, evitar o uso desnecessário de soro hipertônico contendo glicose, avaliar suas causas e manter o aporte calórico para prevenção de novos episódios.<sup>52</sup>

A solução hipertônica de glicose (soro glicosado a 25% ou 50%) ainda é muito utilizada de forma indiscriminada na correção da HG hospitalar. Este procedimento não é isento de riscos, mas pode causar trombose e flebite. O extravasamento da solução de glicose hipertônica também é problemático, porque pode causar lesões cutâneas e/ou de partes moles, flebite, isquemia ou até síndrome do compartimento.<sup>53</sup>

Deve-se reservar o uso de solução hipertônica de glicose para pacientes em HG que estejam inconscientes e apresentem acesso venoso pérvio. A maioria dos pacientes com HG está consciente e a correção com glicose por via oral é uma intervenção mais sensata e muito eficaz. É fundamental que o protocolo para HG hospitalar envolva uma equipe multiprofissional (médicos, enfermeiros, nutricionistas, farmacêuticos). Cabe ao profissional de nutrição padronizar o equivalente a 15 g de carboidrato de rápida absorção para ser fornecido aos pacientes com HG apresentando nível de consciência preservado.

Em casos de necessidade de glicose hipertônica endovenosa, a quantidade a ser administrada pode ser calculada usando a fórmula  $(100 - \text{glicemia}) \times 0,4$ . A administração de glucagon por via subcutânea ou intramuscular pode ser feita em pacientes inconscientes e sem acesso endovenoso.

O InsulinAPP é um aplicativo que auxilia os médicos em geral no manejo do controle glicêmico no hospital.<sup>54</sup> O protocolo sugerido pelo InsulinAPP para correção da HG é esquematizado na Figura 1.

Glicemia < 70 mg/dL	<b>Consciente e alimentando-se</b>	Administrar 15 g de carboidrato de absorção rápida (uma colher de sopa de açúcar ou 30 mL de soro glicosado a 50% diluído em água filtrada). Rever o valor da glicemia capilar (GC) após 15 minutos; se não houve reversão da hipoglicemia, repetir o processo.
	<b>Jejum intencional e com acesso venoso pérvio</b>	Administrar 30 mL de glicose 50%, diluídos em 100 mL de SF 0,9% de EV. Repetir a GC em 5 minutos e se não houve recuperação o procedimento deve ser repetido. Após a correção imediata é necessário oferecer alimento, se possível. Caso não seja possível, aumentar aporte calórico endovenoso.
	<b>Em torpor ou inconsciente e sem acesso venoso pérvio</b>	Administrar 1 ampola de glucagon por via intramuscular ou subcutânea. Quando consciente oferecer alimento, se possível. Continuar tentativa de acesso venoso periférico.

**Figura 1.** Protocolo de tratamento da hipoglicemia.

Adaptada de Toyoshima MTK *et al.*, 2015.<sup>55</sup>

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A HG hospitalar é definida como qualquer glicemia < 70 mg/dL (3,9 mmol/L).	D
A HG grave e clinicamente importante é definida como uma glicemia < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) ou que requer ajuda para sua correção.	D
Pacientes com episódios prévios de HG ou sem sinais de alerta têm maior risco de HG	A
Doença renal crônica e taxa de filtração glomerular < 30 mL/minuto aumentam o risco de HG.	A
Pacientes com diabetes há mais tempo e que usam doses de insulina > 0,3 unidades/kg/dia têm maior risco de HG.	B
Disfunção cognitiva e idade avançada, que são marcadores de fragilidade, aumentam o risco de HG.	B
A prevenção da HG hospitalar é de extrema importância, impactando na morbidade-mortalidade hospitalar.	A
Quanto à ocorrência de HG, o esquema basal- <i>bolus</i> é comprovadamente um esquema seguro de insulino terapia hospitalar para pacientes não críticos.	A
A HG hospitalar é amplamente reconhecida como marcador de mau prognóstico de morbidade-mortalidade, tempo de internação aumentado e gastos maiores para o sistema de saúde.	A
Um protocolo institucional para HG deve ser adotado e implementado nos hospitais, tendo em vista a prevenção e o tratamento dos episódios de HG.	B
O tratamento da HG hospitalar deve se basear na correção da HG, evitar o uso endovenoso desnecessário de soro hipertônico contendo glicose, avaliar as causas da HG, e manter o aporte calórico para prevenção de novos episódios.	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

- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709-28.
- Shilo S, Berezovsky S, Friedlander Y, Sonnenblick M. Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46(8):978-82.
- Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocar L, Fridman A, Ozer Z, et al. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003;163(15):1825-9.
- Garrido S, Amado A, Costa F, Soares PS, Bacelar C, Cláudia A. Insulinoma in a patient with type 2 diabetes: a case report.

- AACE Clin Case Rep. 2016;2:e342-5.
5. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S173-81.
  6. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(1):155-7.
  7. Akirov A, Amitai O, Masri-Iraqi H, Diker-Cohen T, Shochat T, Eizenberg Y, et al. Predictors of hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes mellitus. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):343-50.
  8. Ena J, Gaviria AZ, Romero-Sánchez M, Carretero-Gómez J, Carrasco-Sánchez FJ, Segura-Heras JV, et al. Derivation and validation model for hospital hypoglycemia. *Eur J Intern Med*. 2018;47:43-8.
  9. Borzi V, Frasson S, Gussoni G, Di Lillo M, Gerloni R, Augello G, et al. Risk factors for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes, hospitalized in internal medicine wards: Findings from the FADOI-DIAMOND study. *Diabetes Res Clin Pr*. 2016;115:24-30.
  10. Cardona S, Gomez PC, Vellanki P, Anzola I, Ramos C, Urrutia MA, et al. Clinical characteristics and outcomes of symptomatic and asymptomatic hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000607.
  11. Kulasa K, Juang P. How Low Can You Go? Reducing Rates of Hypoglycemia in the Non-critical Care Hospital Setting. *Curr Diab Rep*. 2017;17(9):74.
  12. Dendy J, Chockalingam V, Tirumalasetty N, Dornelles A, Blonde L, Bolton P, et al. Identifying Risk Factors for Severe Hypoglycemia in Hospitalized Patients with Diabetes. *Endocr Pract*. 2014;20:1051-6.
  13. Rubin DJ, Golden SH. Hypoglycemia in non-critically ill, hospitalized patients with diabetes: evaluation, prevention, and management. *Hosp Pr*. 2013;41(1):109-16.
  14. Gómez AM, Umpierrez GE, Muñoz OM, Herrera F, Rubio C, Aschner P, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Capillary Point-of-Care Testing for Inpatient Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients Hospitalized in the General Ward and Treated with a Basal Bolus Insulin Regimen. *J Diabetes Sci Technol*. 2019.
  15. Maynard G, Kulasa K, Ramos P, Childers D, Clay B, Sebasky M, et al. Impact of a Hypoglycemia Reduction Bundle and A Systems Approach to Inpatient Glycemic Management. *Endocr Pr*. 2015;21(4):355-67.
  16. Ruan Y, Tan GD, Lumb A, Rea RD. Importance of inpatient hypoglycaemia: impact, prediction and prevention. *Diabet Med*. 2019;36(4):434-43.
  17. Griffing KL. Hypoglycemia Prevention in Hospital Patients: A Quality Improvement Project to Prevent Severe and Recurrent Hypoglycemia. *Clin Diabetes*. 2016;34(4):193-9.
  18. Karter AJ, Warton EM, Lipska KJ, Ralston JD, Moffet HH, Jackson GG, et al. Development and validation of a tool to identify patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycemia-related emergency department or hospital use. *JAMA Intern Med*. 2017;177(10):1461-70.
  19. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2018;320(1):53-62.
  20. 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.
  21. Christensen MB, Gotfredsen A, Nørgaard K. Efficacy of basal-bolus insulin regimens in the inpatient management of non-critically ill patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(5).
  22. Brand DA, Peragallo-Dittko V, Fazzari MJ, Islam S, Jacobson AM, Radin MS. Changing to basal-bolus insulin therapy for the inpatient management of hyperglycemia - a natural experiment. *Endocr Pr*. 2019.
  23. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, et al. Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in Latin America. *Endocr Pr*. 2015;21(7):807-13.
  24. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart Versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):564-9.
  25. Crisher MA, Giuliano CA, Hartner CL. Insulin Detemir Versus Insulin Glargine in the Hospital: Do Hypoglycemia Rates Differ? *Clin Diabetes*. 2019;37(2):167-71.
  26. Davis S, Friece C, Roderman N, Newcomer D, Castaneda E. Comparison of Insulin Detemir and Insulin Glargine for Hospitalized Patients on a Basal-Bolus Protocol. *Pharm*. 2017;5(2):E22.
  27. Galindo RJ, Davis GM, Fayfman M, Reyes-Umpierrez D, Alfa D, Peng L, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Glargine and Detemir Insulin in the Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes. *Endocr Pr*. 2017;23(9):1059-66.
  28. Zhang T, Lin M, Li W, Fan X, Du T, Zhao Y, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Insulin Detemir and Insulin Glargine in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Adv Ther*. 2016;33(2):178-85.
  29. Meyer C, Boron A, Plummer E, Voltchenok M, Vedda R. Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: A randomized double-blind study. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2496-501.
  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. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C, et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: Basal plus trial. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2169-74.
  32. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, et al. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2



- diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019.
33. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):125-33.
  34. Pérez-Belmonte LM, Gómez-Doblas JJ, Millán-Gómez M, López-Carmona MD, Guijarro-Merino R, Carrasco-Chinchilla E, et al. Use of Linagliptin for the Management of Medicine Department Inpatients with Type 2 Diabetes in Real-World Clinical Practice (Lina-Real-World Study). *J Clin Med*. 2018;7(9):E271.
  35. Hung AM, Siew ED, Wilson OD, Perkins AM, Greevy RA, Horner J, et al. Risk of hypoglycemia following hospital discharge in patients with diabetes and acute kidney injury. *Diabetes Care*. 2018;41:503-12.
  36. Hermanides J, Bosman RJ, Vriesendorp TM, Dotsch R, Rosendaal FR, Zandstra DF, et al. Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010;38(6):1430-4.
  37. Saliba L, Cook CH, Dungan KM, Porter K, Murphy C V. Medication-induced and spontaneous hypoglycemia carry the same risk for hospital mortality in critically ill patients. *J Crit Care*. 2016;36:13-7.
  38. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
  39. van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
  40. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
  41. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):1-15.
  42. Newton CA, Smiley D, Bode BW, Kitabchi AE, Davidson PC, Jacobs S, et al. A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: Computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med*. 2010;5(8):432-7.
  43. Câmara-de-Souza AB, Toyoshima MTK, Cukier P. InsulinAPP-UTI [Internet]. 2017 [citado em 2019 maio 27]. Disponível em: <http://www.tack.com.br/insulinappbeta/>
  44. Souza ABC, Cukier P, Toyoshima MTK, Oliveira E, Di Rienzo RT, Nery M. InsulinAPP-ICU: a safe and effective digital platform for continuous intravenous insulin therapy in intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(Suppl. 1):S208-9.
  45. Leibovitz E, Khanimov I, Wainstein J, Boaz M. Documented hypoglycemia is associated with poor short and long term prognosis among patients admitted to general internal medicine departments. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):222-6.
  46. Bar-Dayyan Y, Wainstein J, Schorr L, Derazne E, Schorr Y, Jakubowicz D, et al. Hypoglycemia- simplifying the ways to predict an old problem in the general ward. *Eur J Intern Med*. 2019;60:13-7.
  47. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: Insulin related and noninsulin related. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):416-24.
  48. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1107-10.
  49. Brodovicz KG, Mehta V, Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, Chen J, et al. Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(2):101-7.
  50. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon S V., Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care*. 2009;32:1153-7.
  51. Berra C, De Fazio F, Azzolini E, Albini M, Zangrandi F, Mirani M, et al. Hypoglycemia and hyperglycemia are risk factors for falls in the hospital population. *Acta Diabetol*. 2019.
  52. Toyoshima MTK, Câmara-de-Souza AB. Manejo do Diabetes em Ambiente Hospitalar. In: Siqueira R de A, editor. *Emergências Endócrinas e Metabólicas*. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2019. p. 53-61.
  53. Lawson SL, Brady W, Mahmoud A. Identification of highly concentrated dextrose solution (50% dextrose) extravasation and treatment—a clinical report. *Am J Emerg Med*. 2013;31(5):886.e3-5.
  54. Toyoshima MT, De Souza AB, Nery M. Aplicativo InsulinAPP [Internet]. [citado em 2019 junho 2]. Disponível em: <http://www.insulinapp.com.br>
  55. Toyoshima MTK, De Souza ABC, Admoni SN, Cukier P, Lottenberg SA, Latronico AC, et al. New digital tool to facilitate subcutaneous insulin therapy orders: An inpatient insulin dose calculator. *Diabetol Metab Syndr*. 2015.



# Avaliação e preparo pré-operatório do paciente com diabetes *mellitus*

O diabetes e, principalmente, a hiperglicemia estão associados a um maior risco de complicações em pacientes cirúrgicos. Aqueles com hiperglicemia têm maior tempo de permanência, risco de infecção nosocomial, complicações e mortalidade,<sup>1-3</sup> porém o controle glicêmico reduz o risco de complicações perioperatórias e melhora os desfechos de internação.<sup>5,6</sup> A avaliação e o preparo pré-operatório têm os seguintes objetivos:

- Diagnosticar o diabetes nos indivíduos que ainda não foram rastreados;
- Controlar a glicemia nos indivíduos previamente tratados e descompensados;
- Avaliar o risco de descompensação das complicações secundárias ao diabetes;
- Ajustar as doses de medicamentos e insulina no dia cirúrgico;
- Manter o controle glicêmico e o aporte nutricional no perioperatório;
- Coordenar a transição do cuidado do hospital para a casa.

## O rastreamento do diabetes deve ser considerado no pré-operatório de cirurgia eletiva de pacientes com fatores de risco (grau de recomendação B)

Em geral, não se recomenda a dosagem de glicemia ou hemoglobina glicada no pré-operatório de cirurgias eletivas em pacientes sem diabetes prévio.<sup>7</sup> No entanto, considerando que 50% dos indivíduos com diabetes desconhecem o

diagnóstico no Brasil, convém dosar a glicemia em jejum na avaliação pré-operatória daqueles sem diabetes prévio com fatores de risco associados à doença, como idade superior a 40 anos, excesso de peso, aumento da circunferência abdominal, presença de hipertensão, antecedente pessoal ou familiar de alterações de glicemia.<sup>8</sup>

## Nos pacientes com diabetes prévio, o controle glicêmico deve ser otimizado no pré-operatório (grau de recomendação A)

A hiperglicemia e a hipoglicemia são os principais fatores associados à piora dos desfechos em pacientes cirúrgicos com diabetes. A hiperglicemia tem como principal causa o descontrole glicêmico prévio à cirurgia em pacientes com diabetes e se agrava com o estresse cirúrgico. A hipoglicemia também pode ser recorrente previamente à internação e se agravar no preparo cirúrgico ou na redução do aporte de carboidrato.<sup>2,9</sup> A ocorrência de hiperglicemia e hipoglicemia no hospital pode ser avaliada por meio da dosagem de glicemia capilar, e a hiperglicemia, anterior à internação, com a dosagem da hemoglobina glicada.

Se houver dosagem de hemoglobina glicada > 9% ou < 5%, convém considerar a hipótese de postergar a cirurgia para avaliar o padrão glicêmico de forma mais detalhada e melhorar o esquema terapêutico. Caso a indicação cirúrgica não permita o adiamento para melhora do controle, é aconselhável o envolvimento de um endocrinologista na equipe que assiste o paciente durante a internação. A avaliação do endocrinologista também pode ser considerada na presença de hemoglobina glicada 5 a 6% e 8 a 9% (Tabela 1).<sup>1,10</sup>

**Tabela 1.** Ações de planejamento pré-operatório de cirurgias eletivas segundo a hemoglobina glicada.

	< 5%	5 a 6%	6 a 8%	8 a 9%	> 9%
Ação	Postergar	Avaliação do endocrinologista	Manutenção da cirurgia	Avaliação do endocrinologista	Postergar
Risco	Hipoglicemia		Hiperglicemia		

Adaptada de American Diabetes Association, 2019.<sup>10</sup>

É importante lembrar que a hemoglobina glicada pode subestimar a glicemia média em pacientes com histórico de perdas e transfusões sanguíneas, hemoglobinopatias, insuficiência renal e uso prolongado de corticoides.<sup>9</sup> Nesses casos, o controle glicêmico pode ser avaliado por meio da dosagem de frutossamina ou da glicemia média no san-

gue capilar ou no interstício nos dias anteriores à avaliação pré-operatória.<sup>10</sup>

Mais recentemente, com o uso cada vez mais frequente de sensores de glicose chamados *flash* (glicosímetro Libre), o parâmetro de bom controle é 70% ou mais de glicemias dentro do alvo (70 a 180 mg/dL).

## Avaliar a presença de complicações e o risco de descompensação no período pré-operatório (grau de recomendação A)

Todo paciente com diabetes em avaliação pré-operatória deve ser avaliado quanto à presença de complicações cardiovasculares, neurológicas e renais que possam descompensar durante a internação hospitalar. A ocorrência de eventos cardiovasculares assintomáticos é mais comum naqueles com diabetes e pode ocorrer mesmo em quadros mais graves. A necessidade de tratamento específico para a doença cardiovascular pode ser mais relevante do que a indicação da cirurgia eletiva e deve ser considerada no planejamento terapêutico.<sup>10,12</sup>

A ocorrência de gastroparesia diabética também pode ser relevante no tempo de jejum necessário para o esvaziamento gástrico e deve ser considerada. Inapetência, náusea, vômito, distensão gástrica e digestão difícil em pacientes com descontrole glicêmico devem ser considerados sinais para o diagnóstico dessa complicação e um diagnóstico diferencial dos quadros gastrointestinais sem evidência aparente de lesão estrutural.<sup>11,12</sup>

Finalmente, a nefropatia diabética pode ser agravada pelo aporte hídrico insuficiente em pacientes com hiperglicemia concomitante. Além disso, o maior risco de hipoglicemia, de disfunção renal pelo uso do contraste e a necessidade de ajuste de dose de medicamentos devem ser considerados pontos de atenção no cuidado de pacientes com nefropatia.<sup>11,12</sup>

## Ajustar as doses de medicamentos e insulina no dia da cirurgia (grau de recomendação B)<sup>12</sup>

No dia anterior à cirurgia, devem-se manter os antidiabéticos orais, mas considerar:

- Manter alimentação normal;
- Suspende a metformina se houver contraste endovenoso;
- Suspende a sulfonilureia em idosos, nefropatas ou risco de hipoglicemia;
- Suspende a metformina e análogos de GLP-1 nas cirurgias digestivas;
- Suspende inibidores de SGLT2 nas cirurgias e procedimentos urológicos.

No dia da cirurgia:

- Suspende antidiabéticos orais e injetáveis;

- Avaliar a redução (de 30 a 50%) da insulina basal;
- Monitorar a glicemia a cada 4 a 6 horas;
- Retirar o sensor de monitoramento de glicemia subcutâneo (*flash*).

## Manter o controle glicêmico e o aporte hídrico no período perioperatório (grau de recomendação A)<sup>12</sup>

- A glicemia deve ser mantida entre 100 e 180 mg/dL;
- Dosar a glicemia antes do encaminhamento ao centro cirúrgico (considerar suspender a cirurgia se glicemia acima de 250 mg/dL e cetona positiva);
- Corrigir a hipoglicemia com glicose endovenosa e reavaliar em 15 minutos;
- Considerar o uso de insulina endovenosa se a cirurgia for superior a 2 horas e nos pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 em uso de insulina, em protocolo de ajuste de dose semelhante ao usado nos casos críticos;
- Manter o aporte de glicose endovenosa compatível com as necessidades diárias (2 g/kg/dia) em associação à reposição de sódio e potássio.

A ocorrência de hiperglicemia não indica a necessidade de suspensão do aporte de glicose, mas frequentemente aponta a necessidade de melhorar o esquema de insulina

## Coordenar a transição do cuidado do hospital para a casa (grau de recomendação B)

De maneira geral, as medicações de uso rotineiro e a desospitalização devem ocorrer a mais precocemente possível para todos os pacientes, incluindo os indivíduos com diabetes. O retorno das medicações de rotina deve ocorrer após o reinício da alimentação, observando-se a ausência de sintomas gastrointestinais e o restabelecimento da quantidade de carboidrato ingerida.<sup>11,12</sup>

## Conclusões

Todo indivíduo com diabetes com indicação eletiva de cirurgia deve ser corretamente diagnosticado, avaliado quanto ao controle glicêmico prévio e controlado para melhorar os desfechos de internação.

## Referências bibliográficas

1. Simba V, Shah P. Perioperative Glucose Control in Patients With Diabetes Undergoing Elective Surgery. *JAMA*. 2019;321(4):399-400.
2. Van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, Setji TL, Fiestan GO, Dunson DB. Effect of A1C and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries. *Diabetes Care*. 2018;41(4):782-788.
3. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg*. 2015;261(1):97-103.
4. 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.
5. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD007315.
6. Kwon S1, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrokhi E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general

- surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg.* 2013;257(1):8-14.
7. O'Neill F, Carter E, Pink N, Smith I. Routine preoperative tests for elective surgery: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2016;354:i3292.
  8. Ribeiro RS, Peres RB, Yamamoto MT, Novaes AP, Laselva CR, Faulhaber AC, et al. Impact of screening and monitoring of capillary blood glucose in the detection of hyperglycemia and hypoglycemia in non-critical inpatients. *Einstein (Sao Paulo).* 2011;9(1):14-7.
  9. Underwood P, Askari R, Hurwitz S, Chamarthi B, Garg R. Pre-operative A1C and clinical outcomes in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgical procedures. *Diabetes Care.* 2014;37(3):611-6.
  10. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S165-S172.
  11. Dhatariya K, Levy N, Flanagan D, Hilton L, Kilvert A, Rayman G, et al. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures. *Joint British Diabetes Societies;* 2011.
  12. Cosson E, Catargi B, Cheisson G, Jacqueminet S, Ichai C, Leguerrier AM, et al. Practical management of diabetes patients before, during and after surgery: A joint French diabetology and anaesthesiology position statement. *Diabetes Metab.* 2018;44(3):200-216.

# Cetoacidose diabética

## Introdução

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação grave que pode ocorrer durante a evolução do diabetes *mellitus* tipos 1 e 2 (DM1 e DM2).<sup>1</sup> Está presente em cerca de 25% dos casos no momento do diagnóstico do DM1 e é a causa mais comum de morte entre crianças e adolescentes com DM1, além de ser responsável por metade das mortes nesses pacientes com menos de 24 anos (D).<sup>1-6</sup> 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 de atendimento público, o diagnóstico de DM1 realizado por meio da CAD foi de 42,3%.<sup>7</sup>

Um estudo recente demonstrou que os valores elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) são preditores de CAD em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, concluindo que o controle glicêmico insatisfatório em longo prazo se relaciona com o seu diagnóstico independentemente de fatores demográficos e socioeconômicos.<sup>8</sup> Nesse contexto de dados do BrazDiab1SG com quase metade (47,5%) dos pacientes com DM1 apresentando (HbA1c)  $\geq 9\%$ ,<sup>9</sup> a CAD acaba tendo ainda maior importância no Brasil.

A CAD moderada e grave deve ser tratada em Unidade de Terapia Intensiva e, fundamentalmente, por profissionais habilitados para esse tipo de complicação. É importante salientar que, durante muitos anos, considerou-se a CAD uma complicação específica do DM1. Entretanto, a literatura tem publicado vários relatos de CAD em indivíduos com DM2, inclusive em idosos acima de 70 anos.

Antes do advento da insulina, a taxa de mortalidade da CAD oscilava em torno de 90%. Da década de 1950 em diante, com a evolução de todo o arsenal terapêutico, como antibioticoterapia, a ênfase no processo de hidratação, o controle eletrolítico e o uso de insulina regular, essa taxa foi reduzida para aproximadamente 10%(B).<sup>7,10</sup> Atualmente, em centros de excelência no tratamento de CAD, a mortalidade geral é inferior a 1%, mas podendo ser  $> 5\%$  em indivíduos mais velhos e com doenças graves,<sup>1</sup> e, quando evolui com edema cerebral, pode atingir 30% ou mais. As principais causas de morte por CAD são edema cerebral, hipopotassemia, hipofosfatemia, hipoglicemia, complicações intracerebrais, trombose venosa periférica, mucormicose, rabdomiólise e pancreatite aguda.<sup>11,12</sup>

O prognóstico depende das condições de base do paciente, com piora sensível em idosos, gestantes e aqueles com doenças crônicas.<sup>13</sup>

Diante do exposto e considerando a gravidade dessas complicações, este texto destaca os aspectos fisiopatológicos da CAD, com ênfase no tratamento.

## Fatores precipitantes

Os estados infecciosos são a etiologia mais comum da CAD. Dentre as infecções, as mais frequentes são as do trato respiratório superior, as pneumonias e as infecções de vias urinárias. Além disso, na prática diária, é necessário valorizar outros fatores importantes, como acidente vascular cerebral (AVC), ingestão excessiva de álcool, pancreatite aguda, infarto agudo do miocárdio (IAM), traumas e uso de glicocorticoides.<sup>14</sup>

Dentre as drogas ilícitas, a cocaína pode ser a causa de episódios recorrentes de CAD em jovens (C). Os distúrbios psiquiátricos associados a irregularidades na condução da dieta ou no uso diário de insulina também podem contribuir para a CAD. A utilização crescente na prática psiquiátrica de compostos denominados antipsicóticos atípicos para o tratamento do transtorno de humor bipolar e da esquizofrenia (clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina, por exemplo) é capaz de aumentar o risco de distúrbios metabólicos, como ganho de peso, dislipidemia, DM, CAD e pancreatite aguda, sendo observados riscos maiores com a clozapina e a olanzapina e menores com a risperidona e a quetiapina (B).<sup>15-19</sup>

Atualmente, com o uso mais frequente de bombas de infusão contínua subcutânea de insulina ultrarrápida, tem-se observado aumento na incidência de CAD. Tal fato pode ocorrer em razão da obstrução parcial ou total do cateter, provocando redução aguda de infusão de insulina(C).<sup>20,21</sup>

Vale lembrar que a descompensação glicêmica costuma ser mais prolongada e mais grave em pacientes com DM1 recém-diagnosticados e idosos com diabetes associado a processos infecciosos ou com limitações no autocontrole físico ou psíquico.<sup>10,22,23</sup>

## Fisiopatologia

Na CAD, fundamentalmente, o que ocorre é a redução na concentração efetiva de insulina circulante associada à liberação excessiva de hormônios contrarreguladores, entre os quais o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio de crescimento. 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

desencadeiam o aumento da produção hepática e renal de glicose e a redução de sua captação pelos tecidos periféricos sensíveis à insulina, resultando em hiperglicemia e hiperosmolaridade no espaço extracelular. Portanto, a hiperglicemia é resultante de três mecanismos: ativação da gliconeogênese e 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 beta-hidroxibutírico e acetoacético) em um processo estimulado sobretudo pelo glucagon e devido ao aumento da relação glucagon/insulina e diminuição da atividade da malonil coenzima A, responsável por modular 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.<sup>1,24-26</sup>

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), uma nova classe de antidiabéticos orais, cuja função é diminuir a glicemia plasmática ao inibir a reabsorção tubular renal de glicose, podem estar associados a CAD em pacientes com DM1 e DM2.<sup>27,28</sup> Uma apresentação atípica de CAD que pode atrasar o diagnóstico e o início do seu tratamento, sendo descrita com o uso de inibidores de SGLT2, é a denominada CAD “euglicêmica”, em razão de elevações discretas e moderadas na glicose sanguínea relatadas em alguns casos. Dados de estudos randomizados com inibidores do SGLT2 relataram baixa incidência de CAD em pacientes com DM2 (cerca de 0,07%),<sup>29-31</sup> contudo o risco de CAD em uso inapropriado entre aqueles com DM1 é elevado (acima de 10%); 5% requerem admissão hospitalar para o seu tratamento. Os potenciais mecanismos de CAD com o uso de inibidores de SGLT2 foram relatados, incluindo o aumento do glucagon, a redução da dose diária de insulina requerida, a diminuição da supressão da lipólise, a cetogênese e a diminuição da excreção urinária de cetonas.<sup>28</sup>

## 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, citam-se poliúria, polidipsia, perda de peso, náuseas, vômitos, sonolência, torpor e, finalmente, coma (B).

Ao exame físico, na presença de acidose, podem-se observar hiperpneia e, em situações mais graves, respiração de Kussmaul. Desidratação com pele seca e fria, língua seca, hipotonia dos globos oculares, extremidades frias, agitação, face hiperemiada, hipotonia muscular, pulso rápido e pressão arterial variando do normal até o choque hipovolêmico (D) podem ocorrer. A intensificação da desidratação dificulta e torna doloroso o deslizamento dos folhetos da pleura e do peritônio, sendo possível observar defesa muscular abdominal localizada ou generalizada, com quadro de dor abdominal presente em até 51%

dos casos (B). Em alguns casos, são verificadas dilatação, atonia e estase gástrica, o que agrava o quadro de vômitos. O atraso no início do tratamento da acidose e da desidratação pode evoluir com choque hipovolêmico e morte.<sup>1,32</sup>

### Achados laboratoriais

A avaliação laboratorial inicial de pacientes com CAD deve incluir a determinação de glicose plasmática, fósforo, ureia, creatinina, cetonemia, eletrólitos, inclusive com o cálculo de ânion-gap, análise urinária, cetonúria, gasometria, hemograma e eletrocardiograma. Quando necessário, solicitem-se raios X de tórax e culturas de sangue e urina (B).

A última recomendação da *American Diabetes Association* (ADA), datada de 2009, adota, como critério diagnóstico da CAD, glicemia sanguínea  $\geq 250$  mg/dL,<sup>1</sup> porém alguns pacientes apresentam aumentos menores nos valores da concentração da glicemia sanguínea após a retenção ou diminuição da dose da insulina na presença de doenças que diminuem a ingesta alimentar. Em 1973, Munro e colaboradores relataram 211 episódios de CAD, 16 (7,6%) com glicemia sanguínea  $< 200$  mg/dL, condição denominada, na época, de CAD euglicêmica. Essa apresentação é mais vista em gestantes com diabetes, pacientes com diminuição da gliconeogênese durante abuso do álcool e, mais recentemente, em uso de inibidores de SGLT2.<sup>30</sup>

Recentemente, Dhatariya e Umpierrez sugeriram a necessidade de revisar os posicionamentos de CAD com a mudança de critério para hiperglicemia  $\geq 200$  mg/dL. Em concordância, os critérios bioquímicos atuais revisados para o manejo da CAD em crianças e adolescentes da *International Diabetes Federation* (IDF) são: glicemia sanguínea  $> 200$  mg/dL, sendo que, em casos raros, a glicemia pode ser  $< 200$  mg/dL (CAD euglicêmica);<sup>30</sup> pH de sangue venoso  $< 7,3$  ou bicarbonato sérico  $< 15$  mmol/L, além de cetonemia e cetonúria.<sup>1,30</sup> A CAD é definida como grave quando evolui com pH de sangue venoso  $< 7$ , moderada entre 7 e 7,24 e leve entre 7,25 e 7,3.<sup>1</sup>

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 devido à transferência osmótica de líquidos do espaço intra para o extracelular, vômitos e, também, pela perda renal associada aos corpos cetônicos (B). No diagnóstico, o potássio sérico pode estar elevado em 37% dos casos, secundário à acidose, normal em 58% ou baixo em 5% dos casos, dependendo das reservas prévias nos espaços intra e extracelulares, além de exigir bastante cuidado durante o tratamento, pelo risco de arritmias ou até de parada cardíaca (B). Os valores de fosfato plasmático podem encontrar-se normais (54% dos casos) ou aumentados (38% dos casos) no diagnóstico e tendem a diminuir com a terapia insulínica (B). A elevação da ureia e creatinina reflete a depleção de volume intravascular. Outros achados são hipertrigliceridemia e hiperamilasemia, as quais, quando acompanhadas de dor abdominal, podem sugerir o diagnóstico de pancreatite aguda (D).<sup>1,6-10</sup> A seguir, o cálculo bioquímico do ânion-gap:

$$[\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]; \text{ normal} = 8 \text{ a } 10 \text{ mEq/L}^3$$



## Diagnóstico diferencial

A cetose de jejum, a cetoacidose alcoólica, a acidose láctica pelo uso inadequado de fármacos como salicilatos e metformina e outras causas de acidose, com ânion-gap elevado, por exemplo, e insuficiência renal crônica, são facilmente diagnosticadas pela história clínica e avaliação laboratorial.<sup>1,33</sup>

## Tratamento

As metas do tratamento das crises hiperglicêmicas agudas são:

- Manutenção das vias respiratórias pervias e, em caso de vômitos, indicação de sonda nasogástrica;
- Correção da desidratação;
- Correção dos distúrbios eletrolíticos e acidobásicos;
- Redução da hiperglicemia e da osmolalidade;
- Identificação e tratamento do fator precipitante.

## Reposição de líquidos e de eletrólitos

Para a correção da desidratação, na ausência de comprometimento das funções cardíaca e renal, deve-se indicar infusão salina isotônica de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9%, em média 15 a 20 mL/kg na primeira hora, buscando-se restabelecer a perfusão periférica (A). A escolha subsequente de fluidos dependerá da evolução dos eletrólitos séricos e da diurese. Se o paciente evolui com sódio elevado ( $\geq 150$  mEq/L), deve-se prescrever solução salina hipotônica de NaCl 0,45%, em média, 10 a 14 mL/kg/h. Caso contrário, pode-se administrar solução isotônica de NaCl 0,9%.<sup>26</sup>

Durante a reposição volêmica inicial, alguns posicionamentos oficiais recomendam o uso de solução colóide a pacientes hipotensos. No entanto, a hipotensão ocorre por perda de solução de eletrólitos, então a reposição fisiológica ocorreria com solução cristalóide. Uma revisão da Cochrane não mostrou melhores resultados do uso de fluido colóide em relação à solução cristalóide.<sup>34</sup>

Com a função renal normal, ou seja, com débito urinário, inicia-se a infusão de 20 a 30 mEq/L de cloreto de potássio (KCl) 19,1% por hora, com a proposta de manter o potássio sérico entre 4 e 5 mEq/L. É importante comentar que esses pacientes, principalmente se evoluírem com falência cardíaca ou renal, devem ser continuamente monitorados, do ponto de vista hemodinâmico, para prevenir a sobrecarga de líquidos.<sup>26</sup> Na prática, a fim de agilizar a reposição de potássio, um ponto ainda em debate é se a sua dosagem na gasometria venosa pode substituir a do plasma.<sup>35,36</sup> Em estudo retrospectivo comparando a acurácia da mensuração da concentração de potássio feita na gasometria venosa (KGV) em relação ao potássio plasmático (KP), a diferença entre as médias foi de 1,13 mmol/L ( $p = 0,0005$ ). Não houve associação significativa entre o pH e as glicemias e a diferença das médias de KGV e KP. Portanto, apesar de a dosagem de potássio na gasometria venosa ser tecnicamente mais rápida e fácil, ela não deve, na prática, substituir a dosagem plasmática (B).<sup>35</sup>

## Insulinoterapia

Para corrigir a hiperglicemia e a acidose metabólica, inicia-se a terapia com insulina. Os pontos de debate quanto à insulinote-

rapia são a insulina regular ou análogos de insulina ultrarrápida se a via de administração for subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou por infusão intravenosa contínua. A insulina somente deve ser iniciada se o potássio for superior a 3,3 mEq/L, devido ao risco de arritmias associado à hipopotassemia.

Nos episódios mais graves de CAD, a via de escolha é a infusão intravenosa contínua de insulina regular, e a dose, em média, de 0,1 U/kg/h (A). Em casos leves ou moderados, pode-se utilizar insulina regular IM, a cada hora, ou análogos ultrarrápidos SC, a cada 1 ou 2 horas (A). Apesar de muitos estudos demonstrarem a mesma eficácia e segurança das vias SC e IM, estas são recomendadas apenas em casos moderados ou leves.<sup>10,32-40</sup>

Vários estudos prospectivos e aleatorizados após a década de 1970 demonstraram que não há vantagens no uso de altas doses de insulinas se comparadas às baixas doses.<sup>10,37,41,42</sup> A utilização de baixas doses na terapia insulínica, associada à reposição de volemia, à correção de eletrólitos e à administração monitorada de soro glicosado com diminuição da glicemia, com a taxa menor que 50 mg/dL/h, têm apresentado excelentes resultados no tratamento de episódios graves de CAD em adultos.<sup>41</sup> Em crianças, o uso de baixas doses de insulina (0,1 U/kg/h) nos protocolos de tratamento da CAD também demonstraram eficácia em relação às altas doses, com menor potencial de hipoglicemia e hipopotassemia.<sup>41</sup> A dose de 0,1 U/kg/h vem sendo utilizada amplamente em crianças e adolescentes, contudo um recente estudo demonstrou que o uso de doses muito baixas (0,03 e 0,05 U/kg/h) no tratamento inicial normaliza adequadamente os valores do ácido beta-hidroxibutírico.<sup>42</sup>

Em estudos prospectivos e aleatorizados, nos quais se compararam a eficácia e a segurança dos análogos lispro e asparto SC a cada hora ou a cada 2 horas e a glulisina IV, não houve diferenças significativas entre os grupos, inclusive no que diz respeito a doses totais de análogos utilizados, ao tempo de internação e de episódios de hipoglicemias (C).<sup>43-45</sup> Uma metanálise avaliou o tratamento de CAD leve e moderada com análogo de insulina lispro SC de 1 a 2 horas em comparação ao grupo controle com infusão intravenosa de insulina regular em um total de 156 pacientes em quatro estudos. A média de duração para a resolução da hiperglicemia, a dose requerida, o número de dias de hospitalização e a quantidade de episódios de hipoglicemias foram similares, porém houve redução de 39% nos custos em um estudo que utilizou a lispro.<sup>46</sup>

Outro aspecto importante e a favor do uso de baixas doses de insulina é que, com a correção gradual da glicemia e, portanto, da osmolalidade, pode-se prevenir o edema cerebral clínico, sobretudo em jovens. Em um estudo com crianças em média de idade de 11 anos, com DM1, a infusão contínua intravenosa de insulina regular na dose padrão de 0,1 UI/kg/h foi comparada com a dose de 0,05 UI/kg/h. Não houve diferenças nas correções de glicemia e de pH sanguíneo entre os dois grupos nas 6 primeiras horas de admissão.<sup>47,48</sup> De acordo com a ADA, o uso de *bolus* intravenoso de insulina regular no início do tratamento é desnecessário e não recomendado para crianças, em razão do aumento de risco de edema cerebral (A). Em adultos, há necessidade de mais estudos controlados e aleatorizados para que esse procedimento seja implementado de rotina (D).<sup>49,50</sup>

Com a evolução do tratamento, quando a concentração de glicose na CAD atingir 200 a 250 mg/dL, deve-se iniciar o soro glicosado a 5% associado à insulina regular intravenosa 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  $\leq 200$  mg/dL, bicarbonato sérico  $\geq 15$  mEq/L e pH  $\geq 7,3$ .<sup>1</sup> Assim que o paciente conseguir alimentar-se e estiver bem controlado dos pontos de vista clínico e laboratorial, inicia-se a insulino terapia basal com insulina humana de ação intermediária ou com análogos de insulina de longa ação, associada a múltiplas injeções de insulina regular ou análogos de insulina ultrarrápida antes das refeições.

## Bicarbonato

A administração de bicarbonato de sódio intravenoso de rotina não demonstrou melhora clínica na resolução da acidose, duração do plano de tratamento e mortalidade em pacientes com CAD<sup>1,51</sup> e geralmente não é recomendada, essencialmente em crianças. A recomendação do uso de bicarbonato de sódio se reserva a casos graves de pacientes adultos com acidose com 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.<sup>28</sup> Atenta-se para a chance de hipocalcemia durante a administração do bicarbonato de sódio.<sup>52</sup>

O uso de bicarbonato de sódio com pH  $> 6,9$  não melhora o prognóstico (A). Os riscos de uso inapropriado são alcalose metabólica, acidose líquórica paradoxal, edema cerebral e anóxia tecidual.<sup>10,53</sup>

## Fosfato

A hipofosfatemia leve é um achado comum e geralmente assintomático durante a terapia da CAD. Não está indicada a reposição de sais de fosfato de rotina, em parte devido ao risco de hipocalcemia, não havendo evidências suficientes que demonstrem a melhora do prognóstico quando em comparação com o não uso. Em raras situações de extrema depleção de fosfato, que podem evoluir com manifestações clínicas graves, como insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória aguda e outras condições clínicas associadas à hipóxia, a reposição adequada de fosfato torna-se imperiosa e geralmente evolui com bom prognóstico (A).<sup>50,54,55</sup>

### Quadro 1. Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Grave: o uso de insulina regular intravenosa contínua (bomba de infusão) é o tratamento de escolha	A
Leve ou moderada: pode-se usar insulina regular IM, a cada hora, ou análogos ultrarrápidos SC, a cada hora, ou a cada 2 horas	A
O uso de bicarbonato de sódio com pH $> 6,9$ não melhora o prognóstico	A
Indica-se o fosfato apenas com hipofosfatemia grave em pacientes com anemia, insuficiência cardíaca congestiva ou em condições clínicas associadas à hipóxia	A
Deve-se tratar o edema cerebral prontamente, com infusão intravascular de manitol a 20%	A
Indica-se solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) no tratamento da desidratação	A
em crianças, não se recomenda insulina regular intravenosa em <i>bolus</i> no início do tratamento	A

## Complicações

As complicações mais comuns da CAD são hipoglicemia secundária ao uso inapropriado de insulina; hipopotassemia, devida à administração de doses inadequadas de insulina e/ou de bicarbonato de sódio; hiperglicemia secundária à interrupção de infusão de insulina sem cobertura correta de insulina subcutânea; hipoxemia; edema agudo de pulmão e hiperclorêmia por infusão excessiva de fluidos. O edema cerebral é uma complicação rara no adulto, mas pode evoluir com herniação de tronco cerebral e parada cardiorrespiratória; portanto, deve ser tratado prontamente com infusão intravascular de manitol a 20% (A). A correção gradual da glicemia e da osmolalidade pode prevenir o edema cerebral clínico (B). As doenças agudas rinocerebrais, denominadas de mucormicose, também podem ocorrer, principalmente em imunossuprimidos. Insuficiência renal aguda, rabdomiólise e fenômenos tromboembólicos são incomuns, e, quando presentes, são secundários a desidratação grave.<sup>1,56-62</sup>

Em crianças, as complicações de CAD são raras, sendo o edema cerebral responsável por aproximadamente 0,5 a 1% 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 CO<sub>2</sub> e valores aumentados de ureia sanguínea. Outras complicações raras em crianças incluem trombose venosa profunda, trombose venosa cerebral, acidente vascular encefálico, rabdomiólise, pneumomediastino, edema pulmonar, pancreatite, sangramento digestivo alto e complicações cognitivas.<sup>63</sup>

## Conclusão

O diagnóstico correto e o tratamento rápido e eficaz da CAD são essenciais para diminuir a morbidade e a 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, orientação educacional aos familiares e ao próprio paciente. A facilidade de comunicação com o especialista ou grupo multidisciplinar que acompanha o paciente é fundamental para a orientação precoce e adequada no início de qualquer evento potencialmente precipitante.<sup>64</sup>

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
É prudente usar o bicarbonato de sódio em baixas doses com pH < 6,9	A
Em adultos, o uso de insulina regular intravenosa em <i>bolus</i> no início do tratamento pode ser benéfico	D
A correção gradual da glicemia e da osmolalidade pode prevenir o edema cerebral clínico	B

A: estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; B: estudos experimentais e observacionais de menor consistência; C: relatos de casos – estudos não controlados; D: opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
2. 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.
3. 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.
4. Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes--a population-based study from Northern Sweden. *Diabet Med*. 2008;25(7):867-70.
5. Orłowski JP, Cramer CL, Fiallos MR. Diabetic ketoacidosis in the pediatric ICU. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(3):577-87.
6. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis; evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2013;87(5):337-46.
7. 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.
8. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1249-1255.
9. 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.
10. 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.
11. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019;365:l1114.
12. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1873-8.
13. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J*. 2003;79(934):454-7.
14. 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.
15. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*. 2004 Dec 1;71(2-3):195-212.
16. 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.
17. Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH, Ibe AI. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Pharmacotherapy*. 2008;28(9):1198-202.
18. Buchholz S, Morrow AF, Coleman PL. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanisms. *Intern Med J*. 2008;38(7):602-6.
19. Nyenwe EA, Loganathan RS, Blum S, Ezuteh DO, Erani DM, 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.
20. 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.
21. Jeandidier N, Riveline JP, Tubiana-Rufi N, Vambergue A, Catargi B, Melki V, et al. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump in clinical practice. *Diabetes Metab*. 2008;34(4 Pt 2):425-38.
22. Barone B, Rodacki M, Cenci MC, Zajdenverg L, Milech A, Oliveira JE. [Diabetic ketoacidosis in adults--update of an old complication]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(9):1434-47.
23. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-177.
24. Koul PB. Diabetic ketoacidosis: a current appraisal of pathophysiology and management. *Clin Pediatr (Phila)*. 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; quiz 38-40.
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):321-323.
31. International Diabetes Federation. *Pocketbook for Management of Diabetes in Childhood and Adolescence in Under-Resourced Countries.* Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017.
32. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Di-carlo 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, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD000567.
35. Robles FC, Laguna Neto D, Dias FG, Spressão 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. 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.
44. 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.
45. 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 diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1856-61.
46. 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.
47. 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.
48. Pires AC, Robles FC, Laguna Neto D, Andrada NC. Crises Hiperglicêmicas Agudas: Diagnóstico e Tratamento. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina; 2011.
49. 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.
50. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA; American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006;29(5):1150-9.
51. American Diabetes Association. 14. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl1):S120-S127.
52. 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.
53. Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):692-5.
54. Mégarbane B, Guerrier 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.
55. 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.
56. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(3):320-9.
57. Damiani D; Damiani D. Complicações hiperglicêmicas agudas no diabetes melito tipo 1 do jovem. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(2):367-74.
58. Rosenbloom AL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis and other acute devastating complications: recent observations. *Pediatr Diabetes.* 2005;6(1):41-9.
59. Rosenbloom AL. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(1):5-18.
60. 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.
61. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Drugs.* 2008;10(4):209-15.
62. Pires AC, Laguna Neto D. Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes mellitus. Aspectos atuais. *Rev Bras Clin Med.* 2010;8(3):246-53.
63. Bialo SR, Agrawal S, Boney CM, Quintos JB. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes.* 2015;6(1):167-74.
64. 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.



# Síndrome hiperglicêmica hiperosmolar não cetótica

## Introdução

A síndrome hiperglicêmica hiperosmolar não cetótica (SHH) é uma grave complicação metabólica do diabetes mellitus (DM). A SHH e a cetoacidose diabética (CAD) representam diferentes pontos no espectro das emergências hiperglicêmicas associadas ao mau controle metabólico do diabetes. A Tabela 1 descreve os critérios diagnósticos para SHH e CAD.

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos das crises hiperglicêmicas.

	SHH		CAD	
		Leve	Moderada	Grave
Glicemia (mg/dL)	> 600	> 250	> 250	> 250
pH	> 7,30	7,25 a 7,30	7,00 a < 7,24	< 7,00
Bicarbonato sérico (mEq/L)	> 18	15 a 18	10 a < 15	< 10
Corpos cetônicos urinários ou séricos	Raros	Positivo	Positivo	Positivo
Hidroxibutirato urinário ou sérico (mmol/L)	< 3,0	> 3,0	> 3,0	> 3,0
Osmolaridade sérica efetiva* (mOsm/kg)	> 320	Variável	Variável	Variável
Ânion-gap**	Variável	>10	>12	> 12
Nível de consciência	Estupor ou coma	Alerta/ sonolento	Alerta/sonolento Estupor ou coma	Estupor ou coma

\* Osmolaridade sérica efetiva:  $2 [(Na^+ \text{ sérico dosado (mEq/L)}) + \text{glicose (mg/dL)}] / 18$ .

\*\* Ânion-gap =  $(Na^+) - [Cl^- + HCO_3^-] \text{ (mEq/L)}$

Na<sup>+</sup>: sódio; Cl<sup>-</sup>: cloro; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato.

Adaptada de Kitabchi AE *et al.*, 2009.<sup>1</sup>

A SHH caracteriza-se por hiperglicemia severa, hiperosmolaridade e desidratação na ausência de cetoacidose, enquanto a CAD se apresenta com acidose metabólica e aumento de corpos cetônicos.<sup>1,2</sup> A SHH é menos frequente que a CAD, entretanto está associada a maior morbimortalidade.<sup>1-7</sup>

A SHH tipicamente ocorre em adultos e idosos com DM tipo 2, entretanto pode ocorrer na população pediátrica e em pacientes com DM tipo 1.<sup>5-10</sup> A taxa de mortalidade reportada para eventos de SHH é de 5 a 16% e está relacionada a fatores precipitantes como infecções, cirurgias ou eventos isquêmicos, comorbidades, idade avançada e severidade de desidratação.<sup>5-9,11</sup> Pacientes que apresentam episódios de crises hiperglicêmicas têm maior risco de eventos cardiovasculares maiores, doença renal terminal e mortalidade em longo prazo, principalmente na população de jovens.<sup>12-15</sup>

## Fisiopatogenia

O mecanismo fisiopatológico básico da SHH consiste na redução da ação efetiva (insulinorresistência) e/ou nos níveis séricos de insulina circulantes (insulinopenia) em associação ao concomitante aumento nos hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento). Como consequência dessas alterações hormonais, ocorre o aumento da gliconeogênese hepática e renal, além da diminuição da utilização periférica de glicose, que culminam com a hiperglicemia e mudanças na osmolaridade plasmática.

A hiperglicemia leva à diurese osmótica e à depleção de volume intravascular, podendo ocasionar desidratação, redução da taxa de filtração glomerular e alterações hemodinâmicas (hipotensão e choque). O aumento da osmolaridade plasmática e a redução do volume intravascular são responsáveis pelas alterações neurológicas. As alterações



metabólicas decorrentes das crises hiperglicêmicas promovem estresse oxidativo, alterações pró-inflamatórias e pró-coagulantes.<sup>16,17</sup>

A ausência de corpos cetônicos e acidose metabólica na SHH pode ser explicada por níveis séricos de insulina serem insuficientes para a metabolização da glicose, mas podem ser adequados para prevenir a lipólise e subsequente cetogênese. Ademais, parece haver aumento menos marcante de hormônios contrarregulatórios e ácidos graxos livres, bem como inibição da lipólise pelo estado hiperosmolar.<sup>1,2</sup> No entanto, em casos de choque hipovolêmico associado a hiperglicemia, pode haver acidose metabólica sem a presença dos corpos cetônicos.

## Fatores precipitantes

A ocorrência de SHH está relacionada à presença de fatores precipitantes, que devem sempre ser investigados e tratados.<sup>1-4</sup> Infecção é o principal fator precipitante da SHH, sendo infecção urinária e pneumonia os mais frequentes. A SHH também pode ser desencadeada por eventos cardiovasculares, outras patologias agudas clínicas ou cirúrgicas e/ou uso de medicamentos (glicocorticoides, betabloqueadores, diuréticos tiazídicos, quimioterápicos e antipsicóticos).<sup>4-7,18</sup> Adesão inadequada ao tratamento e abertura do quadro de DM são fatores precipitantes importantes, porém menos frequentes na SHH. Pode ser observada a síndrome em idosos frágeis com alterações nos mecanismos de sede e/ou pouco acesso à água por restrição ao leite, com ou sem diagnóstico prévio de DM.<sup>4-7</sup>

## Diagnóstico

Os critérios diagnósticos para SHH, de acordo com a *American Diabetes Association* (ADA), estão descritos na Tabela 1.<sup>1,2</sup>

A SHH tem início insidioso. O quadro clínico está relacionado à hiperglicemia e ao aumento da osmolaridade sérica, provocando sinais e sintomas de desidratação e alterações no nível de consciência. Em geral, os pacientes relatam histórico de poliúria, polidipsia, fraqueza, turvação visual e declínio progressivo do nível de consciência. Nos quadros mais graves, pode haver sintomas neurológicos focais, convulsões, hipotensão, choque e/ou insuficiência renal aguda. Náuseas e vômitos são incomuns na SHH. Pode ocorrer infecção sem a presença de febre devido à vasodilatação periférica.

Os achados laboratoriais diagnósticos para SHH são glicemia superior a 600 mg/dL, osmolaridade sérica efetiva superior a 320 mOsm/L e ausência de cetoadose (pH > 7,3 e bicarbonato > 18 mEq/L).<sup>1</sup> Alguns pacientes com SHH podem ter acidose metabólica com ânion-gap aumentado, pela concomitância com acidose e/ou aumento do lactato por má perfusão periférica. A osmolaridade sérica efetiva pode ser calculada por meio da fórmula  $[2 \times \text{Na}^+ \text{ dosado (mEq/L)}] + [\text{glicose (mg/dL)}/18]$ , e o ânion-gap, pela fórmula  $[(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + (\text{mEq/L}))]$ , em que  $\text{Na}^+$  = sódio,  $\text{Cl}^-$  = cloro e  $\text{HCO}_3^-$  = bicarbonato.<sup>1,2</sup>

A hiperglicemia pode ocasionar pseudo-hiponatremia, e o  $\text{Na}^+$  sérico deve ser corrigido pela glicemia da seguinte forma: com glicemias acima de 100 mg/dL, para cada aumento de

100 mg/dL deve haver aumento em 1,6 mEq/L no sódio sérico. A hipercalcemia é frequentemente observada na admissão, decorrente do efluxo de  $\text{K}^+$  (potássio) do meio intracelular para o extracelular ocasionado pela deficiência de insulina e hiperosmolaridade sérica.<sup>2,5</sup>

## Tratamento

O fluxograma de tratamento da SHH está descrito na Figura 1.<sup>1</sup> O manejo envolve a identificação e o tratamento dos fatores precipitantes e a correção da desidratação, da hiperglicemia, dos distúrbios eletrolíticos e da hiperosmolaridade sérica.<sup>1,3</sup> Pacientes com SHH devem ser hospitalizados e monitorizados, de preferência em ambiente de terapia intensiva.<sup>2</sup> O tratamento deve ser realizado com insulina regular intravenosa em infusão contínua, hidratação vigorosa intravenosa e reposição de eletrólitos.<sup>1,3</sup> O tempo médio de resolução da SHH é de 9 a 11 horas.<sup>19</sup> Alguns pacientes em choque cardiogênico grave apresentam uma hiperglicemia refratária que não é revertida mesmo com doses superiores a 20 UI/h. A experiência prática indica que o aumento da dose de insulina não agrega benefício no controle, e esse quadro se reverte entre 24 e 48 horas do início do choque com a melhora clínica do paciente.<sup>20</sup>

## Hidratação

Os objetivos da hidratação vigorosa inicial são expansão volêmica com correção da desidratação e auxílio na redução da glicemia.<sup>1,2</sup> Para a hidratação inicial devem ser administrados de 15 a 20 mL/kg ou 1.000 a 1.500 mL de solução salina isotônica (SF a 0,9%) por via intravenosa (IV) na primeira hora, de acordo com tolerância e as necessidades hemodinâmicas.<sup>1</sup> Pacientes com perda da função renal e insuficiência cardíaca devem ser monitorados de forma cuidadosa pela menor tolerância ao volume. A solução salina isotônica é utilizada preferencialmente, por ter sido demonstrado menor tempo para resolução da hiperglicemia com uso de SF a 0,9% em comparação com ringer Lactato em pacientes com CAD.<sup>21</sup>

A manutenção deve ser feita com a infusão de 250 a 500 mL/hora IV, considerando as necessidades hemodinâmicas individuais, o estado de hidratação do paciente, o débito urinário e os níveis de eletrólitos séricos. Em pacientes com o sódio sérico corrigido elevado, deve ser utilizada solução salina hipotônica (SF a 0,45%). Quando a glicemia estiver em torno de 300 mg/dL, deve-se associar solução glicosada 5% (SG 5%) à infusão de solução salina na proporção 1:1, com velocidade de infusão de 150 a 250 mL/hora IV.<sup>1</sup> A hidratação venosa deve recuperar o déficit hídrico estimado em 24 horas (cerca de 9 litros na SHH). Em geral, observa-se melhora gradual do nível de consciência com a correção do déficit hídrico.<sup>2</sup>

## Insulinoterapia

A insulina regular por meio de infusão intravenosa contínua é o tratamento de escolha para SHH.<sup>1</sup> Caso o potássio sé-

rico corrigido seja maior ou igual a 3,3 mEq/L, deve-se iniciar insulina regular intravenosa com a administração de *bolus* intravenoso inicial de 0,10 U/kg, seguido de infusão contínua na dose de 0,1 U/kg/hora. A glicemia capilar deve ser monitorizada a cada hora, e os ajustes na taxa de infusão, feitos a cada hora conforme a glicemia. A redução da glicemia esperada por hora é de 50 a 75 mg/dL.<sup>1</sup>

Caso a queda de glicemia seja menor do que 50 mg/dL/hora, deve-se rever a hidratação e aumentar a infusão de insulina (aumentar a velocidade de infusão em cerca de 50%). Caso a glicemia esteja menor do que 300 mg/dL e/ou haja queda de glicemia maior do que 75 mg/dL/hora, reduz-se a infusão de insulina (velocidade de infusão em 50% ou para 0,02 a 0,05 U/kg/hora) e adiciona-se SG a 5% à solução de hidratação. Caso a queda de glicose em 1 hora seja de 50 a 75 mg/dL/h, mantém-se a velocidade de infusão.<sup>1,2</sup> A glicemia deve ser mantida entre 250 e 300 mg/dL até a resolução clínica da SHH e o paciente estiver alerta.<sup>1</sup>

A infusão contínua de insulina regular intravenosa deve ser interrompida apenas quando houver resolução da clínica SHH e vigência de ação de insulina subcutânea (SC).<sup>1,2</sup> Os critérios clínicos de resolução da SHH são: glicemia ≤ 250 mg/dL, osmolaridade sérica efetiva < 310 mOsm/kg e recuperação do nível de consciência.<sup>2</sup> A insulina intravenosa deve ser substituída pela subcutânea, e a insulina basal subcutânea deve ser administrada no mínimo 2 horas antes da suspensão da intravenosa. Uma interrupção abrupta na infusão venosa associada a um atraso no início da ação da insuli-

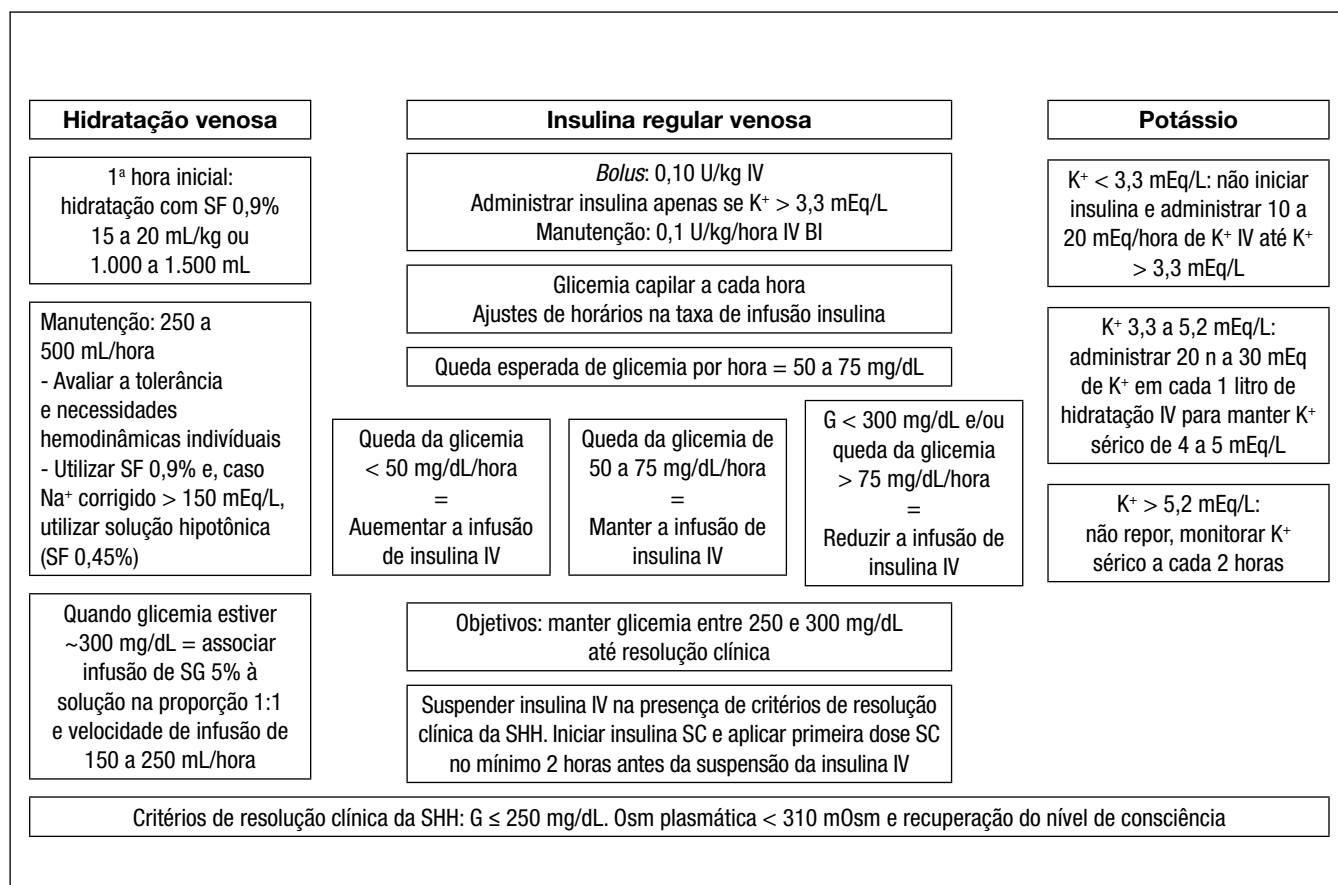
na administrada pela via subcutânea pode resultar em piora do controle metabólico e retorno à hiperglicemia.<sup>1,2</sup> O uso de análogos de insulina ultrarrápidos pela via subcutânea não está recomendado para o tratamento da SHH.<sup>1,2</sup>

## Potássio

Ocorre depleção corporal de K<sup>+</sup> na SHH, que é agravada pela expansão volêmica e insulino-terapia IV. Caso o K<sup>+</sup> sérico esteja menor do que 3,3 mEq/L, a infusão de insulina intravenosa não deve ser iniciada, pelo risco de arritmias cardíacas e fadiga muscular; devem ser administrados de 10 a 20 mEq/hora de K<sup>+</sup> até que se alcance nível sérico maior ou igual a 3,3 mEq/L. Caso o K<sup>+</sup> sérico esteja entre 3,3 e 5,2 mEq/L, inicia-se reposição com 20 a 30 mEq em cada 1 litro de solução iso/hipotônica para manter o nível sérico de K<sup>+</sup> de 4 a 5 mEq/L. Caso o K<sup>+</sup> sérico esteja maior do que 5,2 mEq/L, não é necessária a reposição de K<sup>+</sup>, e deve ser feita a monitorização dos níveis séricos de K<sup>+</sup> a cada 2 horas.<sup>1,2</sup>

## Complicações

As complicações mais frequentes do tratamento são hipoglicemia e hipocalcemia. As complicações mais graves são edema cerebral e rabdomiólise. A prevenção das complicações envolve redução gradual da glicemia e da osmolaridade séricas e reposição apropriada de eletrólitos.



**Figura 1.** Tratamento da síndrome hiperglicêmica hiperosmolar não cetótica.

BI: bomba infusora; G: glicose; SF: soro fisiológico; SG: soro glicosado; IV: intravenosa; Osm: osmolaridade sérica efetiva; SC: subcutâneo.

Adaptada de Kitabchi AE *et al.*, 2009.<sup>1</sup>

**Quadro 1. Recomendações e conclusões.**

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
Os fatores precipitantes da SHH devem ser investigados e adequadamente tratados.	A
O uso de insulina regular intravenosa em infusão contínua é o tratamento de escolha para SHH.	A
A hidratação intravenosa deve ser realizada para expansão volêmica e correção da desidratação.	A
Os níveis de potássio séricos devem ser monitorizados, e deve ser avaliada a necessidade de reposição de potássio.	A
Os pacientes com SHH devem ser hospitalizados e monitorizados, de preferência em ambiente de terapia intensiva.	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**

- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
- 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.
- American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S165-S172.
- Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):222-32.
- Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3124-31.
- MacIsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, Tsalamandris C, Jerums G. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J*. 2002;32(8):379-85.
- Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Rigato M, Brocco S, Marchesan M, Tiengo A, et al. Characteristics and outcomes of the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive cases at a single center. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(2):172-9.
- Bassham B, Estrada C, Abrano T. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in the pediatric patient: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(7):699-702.
- Agrawal S, Baird GL, Quintos JB, Reinert SE, Gopalakrishnan G, Boney CM, et al. Pediatric diabetic ketoacidosis with hyperosmolarity: clinical characteristics and outcomes. *Endocr Pract*. 2018;24(8):726-732.
- Rosenbloom AL. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr*. 2010;156(2):180-4.
- Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med*. 1997;157(6):669-75.
- Kao Y, Feng JJ, Hsu CC, Wang JJ, Lin HJ, Huang CC. Association of hyperglycemic crisis with an increased risk of end-stage renal disease: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:106-112.
- Kao Y, Hsu CC, Weng SF, Lin HJ, Wang JJ, Su SB, et al. Subsequent mortality after hyperglycemic crisis episode in the non-elderly: a national population-based cohort study. *Endocrine*. 2016;51(1):72-82.
- Huang CC, Weng SF, Tsai KT, Chen PJ, Lin HJ, Wang JJ, et al. Long-term Mortality Risk After Hyperglycemic Crisis Episodes in Geriatric Patients with Diabetes: A National Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2015;38(5):746-51.
- Chang LH, Lin LY, Tsai MT, How CK, Chiang JH, Hsieh VC, et al. Association between hyperglycaemic crisis and long-term major adverse cardiovascular events: a nationwide population-based, propensity score-matched, cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(8):e012233.
- Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(5):567-75.
- Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis. *J Diabetes Complications*. 2014;28(5):662-6.
- Campanella LM, Lartey R, Shih R. Severe hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma in a nondiabetic patient receiving aripiprazole. *Ann Emerg Med*. 2009;53(2):264-6.
- Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med*. 1997;157(6):669-75.
- Prasad ASV. The "Syndrome of Cardiogenic Insulin Resistance". *IJBCRR*. 2017;19(4):1-4.
- Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM*. 2012;105(4):337-43.

# 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.<sup>1</sup>

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 feita em transplantes renais, já que estão entre os mais antigos, além de serem os mais frequentes entre os órgãos sólidos.<sup>2-4</sup>

O diabetes *mellitus* pós-transplante (DMPT) está ligado à maior prevalência de doenças cardiovasculares, piora da função do enxerto, maior incidência de infecções graves e aumento do custo do tratamento e da letalidade.<sup>2-4</sup>

## Incidência, prevalência e risco

A incidência de DMPT é variável e depende dos critérios utilizados para o seu diagnóstico, da população avaliada, do tipo de transplante e dos medicamentos imunossuppressores utilizados.<sup>5,6</sup> Hoje, estima-se que a prevalência de DMPT em transplantados renais seja de 5% após 1 ano.<sup>7</sup> Nos transplantados de fígado, a prevalência é de 18% após 20 meses de acompanhamento.<sup>8</sup> A presença de DMPT impacta desfavoravelmente tanto no tempo de sobrevida do enxerto como na sobrevida do paciente. O diagnóstico de DM é mais frequente entre aqueles que não tinham diabetes e foram submetidos a transplante renal do que em pacientes em fila de espera para o mesmo transplante, que faziam hemodialise.<sup>4</sup> Em transplantados renais, a manutenção do funcionamento do enxerto após 12 anos do transplante foi de 70% entre aqueles sem diabetes e de 48% entre os que apresentaram DMPT.<sup>9</sup>

## 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 *American Diabetes Association* (ADA) e na Organização Mundial da Saúde (OMS), incorporando os mesmos usados na população não transplantada: glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL em mais de uma ocasião, glicemia ao acaso  $\geq 200$  mg/dL na presença de sintomas ou glicose plasmática  $\geq 200$  mg/dL após 2 horas de sobrecarga com 75 g de glicose (teste oral de tolerância a glicose [TOTG] com 75 g). Em 2013, um segundo consenso internacional avaliou a adição de hemoglobina glicada (HbA1c) como critério diagnóstico.<sup>10</sup>

Três recomendações foram feitas pelo grupo:

- 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;
- 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);
- Algumas considerações sobre a HbA1c foram feitas. 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 o diagnóstico de DMPT, particularmente no primeiro ano de transplante. No entanto, quando o valor é elevado ( $\geq 6,5\%$ ), o diagnóstico de DMPT pode ser feito.<sup>11</sup> O Quadro 1 resume os critérios diagnósticos discutidos.

**Quadro 1.** Diagnóstico de diabetes *mellitus* pós-transplante após alta hospitalar e desmame do esquema de imunossupressão para doses de manutenção.

A HbA1c não deve ser usada isoladamente para rastreamento do diagnóstico de DMPT no primeiro ano de transplante.

1. Glicemia de jejum  $\geq 126$  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.

\* Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os resultados devem ser confirmados pela repetição dos testes.

Adaptado de Sharif A *et al.*, 2014,<sup>10</sup> American Diabetes Association, 2017.<sup>12</sup>

## 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;<sup>13</sup>
- 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;<sup>5,14,15</sup>
- Obesidade: um dos principais fatores de risco para o surgimento de DMPT, sobretudo naqueles indivíduos com índice de massa corporal (IMC)  $>$  30, porém o risco é passível de tratamento;<sup>15</sup>
- Intolerância a glicose: no período pré-transplante ou perioperatório, é um importante preditor de DMPT;<sup>16,17</sup>
- Etnia: nos Estados Unidos, afro-americanos e hispânicos têm maior risco de desenvolverem DMPT em relação aos caucasianos e asiáticos (20 a 21% *versus* 4 a 5%).<sup>18</sup> No Brasil, falar em etnias bem definidas é muito difícil, o que torna pouco expressiva essa avaliação;
- Doença renal: pacientes com rins policísticos têm maiores chances de desenvolverem DMPT.<sup>19</sup>

Outros fatores de risco para o desenvolvimento 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.<sup>15</sup>

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 interferona pode reduzir as chances de desenvolvimento de DMPT.<sup>20</sup> Outro vírus que eleva o risco, em até quatro vezes, do aparecimento de DMPT é o citomegalovírus, mesmo em pacientes assintomáticos.<sup>21</sup>

Os imunossupressores são fundamentais para o sucesso dos transplantes e estão intimamente relacionados com o DMPT:

- Glicocorticoides: são os imunossupressores tradicionalmente mais relacionados com o DMPT. Doses menores do que 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente) têm menos efeitos diabéticos. Mesmo quando usados ocasionalmente, em pulsoterapia, também aumentam a prevalência de DMPT. Atualmente, tentam-se esquemas imunossupressores de manutenção sem glicocorticoides ou com doses baixas;<sup>22</sup>

- Inibidores da calcineurina: são substâncias que atuam nos linfócitos T ativados e diminuem a síntese de interleucina 2 (IL-2). Também interferem no metabolismo do cálcio intracelular e na degranulação dos grânulos de insulina e dos transportadores de glicose (*glucose transporters*, GLUT). Ciclosporina e tacrolimo são os fármacos do grupo; o segundo é mais diabético que o primeiro, embora tenha melhor perfil de imunossupressão;<sup>23</sup>
- Sirolimo: é um macrolídeo que inibe a mTOR (*mammalian target of rapamycin*), 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;<sup>11</sup>
- Outros: micofenolato de mofetila e azatioprina não se relacionam 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 12 meses pós-transplante e, depois, anualmente ou em caso de suspeita de DMPT.<sup>24</sup>

## 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; 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 a 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 restrições estipuladas para pacientes internados em geral.<sup>11</sup>

### Tratamento ambulatorial

Da mesma maneira que para o DM2, devem ser realizadas medidas educativas, nutricionais, 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.<sup>25</sup> Deve ser usada, entretanto, com cautela nesses pacientes em virtude da função renal reduzida, das infecções e do possível uso de contrastes iodados.<sup>26</sup> Ainda não há dados publicados quanto ao uso de metformina em transplantes de outros órgãos sólidos.<sup>11</sup>

As sulfonilureias são utilizadas comumente para DMPT, mas também com dados limitados de segurança e eficácia.<sup>11</sup> 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.<sup>11</sup>

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 prescrição, devido à sua ação no retardo do esvaziamento gástrico e ao potencial para causar náuseas, o que pode influenciar a absorção e a 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 geniturinárias, que podem ter impacto negativo no paciente imunossuprimido e com função renal comprometida.<sup>11</sup>

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:<sup>27</sup>

- 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, Hernandez 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):295-300.
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 DM, Harrison SA. Hepatitis C virus and insulin resistance/diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2008;4(8):568-70.
21. Hjelmesaeth 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 metabólica para o paciente com diabetes e sobrepeso ou obesidade grau 1

## Introdução

A cirurgia para perda de peso, também denominada de bariátrica, tem sido realizada desde a década de 1950.<sup>1</sup> Em 1952, Viktor Henrikson realizou a primeira ressecção de 105 cm de intestino delgado em um mulher obesa.<sup>1</sup> Já o primeiro procedimento bariátrico sem ressecção foi realizado em 1953 e consistiu em uma derivação de praticamente todo o intestino delgado em um paciente obeso.<sup>2</sup> Em 1967, Edward Mason fez o primeiro procedimento cirúrgico gástrico para perda de peso.<sup>1</sup> O impacto cirúrgico em comorbidades começou a ser observado, e pouco depois foi evidenciado que o DM2 poderia “desaparecer” após intervenção cirúrgica, como após derivação jejunoileal.<sup>3</sup> E, em 1978, Buchwald e Varco definiram cirurgia metabólica como “a manipulação cirúrgica de um sistema orgânico normal para alcançar um resultado biológico para um potencial ganho para a saúde”.<sup>4</sup> No contexto cirúrgico, a cirurgia bariátrica é considerada parte da cirurgia metabólica; quando o foco é perda de peso, a nomenclatura usada é “cirurgia bariátrica”, mas se a intenção é a redução do risco cardiometabólico a cirurgia será chamada de metabólica.<sup>4,5</sup>

Ao longo dos anos, houve avanço no desenvolvimento das técnicas operatórias, melhora no manejo do paciente e estabelecimento de protocolos por parte de instituições reguladoras, com melhores resultados clínicos e redução da morbidade e mortalidade associados aos procedimentos.<sup>1</sup> Esses avanços cirúrgicos, associados à crescente epidemia mundial de obesidade e diabetes, aumentaram o interesse de pesquisadores na indicação de cirurgia para o tratamento das duas doenças.<sup>3</sup> Em 2007, a Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e a Federação Internacional para a Cirurgia de Obesidade propuseram mudanças nos nomes dessas instituições, para valorizar o impacto metabólico das cirurgias.<sup>1</sup> No Brasil, também houve mudança do nome para Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica.

Os pacientes com diabetes tipo 2 também estão expostos a maior risco de mortalidade e morbidade, especialmente por causa cardiovascular, e quanto mais fatores de risco mais complicações são esperadas.<sup>6</sup> Em uma recente avaliação de uma grande coorte, a hemoglobina glicada (HbA1c) elevada foi o mais importante preditor de risco de infarto agudo do miocárdio (IAM).<sup>6</sup> Assim como acontece com a obesidade, melhorar o controle metabólico com o alcance de metas para o controle glicêmico, pressão arterial e dislipidemia, além de interromper o tabagismo e aumentar a atividade física, associaram-se a redução da mortalidade e do risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.<sup>6</sup>

No paciente com diabetes, o tratamento cirúrgico pode ser indicado por dois motivos: perda de peso e/ou controle metabólico. Apesar de promover perda de peso eficaz, o tratamento clínico da obesidade, com mudança de hábitos de vida e medicamentos, associa-se a frequente reganho de peso, sobretudo com a interrupção terapêutica.<sup>5</sup> As recomendações nacionais e internacionais indicam a cirurgia bariátrica a pacientes com índice de massa corporal (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup> ou > 35 kg/m<sup>2</sup>, na presença de comorbidades.<sup>3</sup> Mais recentemente, têm sido discutidas as indicações focadas em desfechos metabólicos, especificamente o controle glicêmico em pacientes com diabetes com sobrepeso ou obesidade leve, não sendo a perda de peso o alvo terapêutico essencial.<sup>3</sup> Em uma recente revisão sobre cirurgia metabólica, Halpern e Gelonezze discutiram que a cirurgia bariátrica em pacientes com diabetes tipo 2 e IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> se associa a alta taxa de remissão, definida como o “alcance de HbA1c menor que 6,5% na ausência de medicamentos”, e o IMC não foi o melhor preditor de melhora metabólica, mas sim a hiperinsulinemia basal.<sup>7</sup> Esse foi o ponto que aumentou o interesse em avaliar a resposta cirúrgica em pacientes com diabetes e IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>, tendo por base a hipótese de que nessa população os efeitos da cirurgia seriam independentes da perda de peso e ocorreriam sobretudo por alterações hormonais no trato gastrointestinal, além de alterações na microbiota, o que foi observado em estudos com animais.<sup>7</sup>

## Técnicas cirúrgicas

As cirurgias metabólicas podem ser divididas de acordo com seus mecanismos de ação, que incluem má absorção de nutrientes, restrição gástrica, manipulação hormonal ou a combinação desses mecanismos.<sup>1</sup> As técnicas que envolvem exclusivamente a má absorção de nutrientes são baseadas em *bypass* intestinal, com perda de peso em longo prazo, porém com complicações significativas como diarreia, desnutrição proteica, artralgias, mialgias, doença osteometabólica, falência hepática, déficits de vitaminas e eletrólitos.<sup>1</sup> Atualmente os procedimentos mais realizados no mundo são a gastrectomia por *sleeve* (GS) (45,9%), o *bypass* gástrico com Y de Roux (BGR) (39,6%) e a banda gástrica ajustável (BGA) (7,4%).<sup>1</sup> Esses procedimentos, incluindo a derivação biliopancreática com *switch* duodenal (DBPSD), podem ser realizados por via laparoscópica.<sup>5</sup>

Em 1966, foi introduzida a técnica de *bypass* gástrico, que após modificações resultou na gastrectomia com *bypass* gastrojejunal em Y de Roux.<sup>2</sup> Esse procedimento inclui a transecção do estômago para criar uma bolsa de cerca de 25 mL na parte superior da curvatura menor, e o restante do estômago é excluído do trânsito intes-

tinal (Figura 1).<sup>8</sup> A seguir, o jejuno é dividido a 50 a 75 cm do ligamento de Treitz: a extremidade distal é conectada à bolsa gástrica criada, e a parte proximal é conectada ao jejuno cerca de 70 a 150 cm distais à anastomose gástrica.<sup>5,8</sup> O BGYR, que promove restrição gástrica e disabsorção, associa-se a baixa taxa de complicações, alta satisfação dos pacientes e de mínima a moderada taxa de falência da perda de peso.<sup>2</sup> A mortalidade precoce, no primeiro mês após a cirurgia, varia entre 0,3 e 0,5%. Após 3 a 5 anos da cirurgia, a perda de excesso de peso é de 60%, ficando em 50% após 10 anos.<sup>8</sup>

Cirurgias puramente restritivas foram desenvolvidas para promover perda de peso por meio da sensação de saciedade precoce durante a ingestão de alimentos após a diminuição do volume do estômago.<sup>1</sup> A técnica inicialmente proposta por Printen e Mason foi uma gastrectomia horizontal, depois substituída pela gastroplastia vertical com bandagem, porém com perda de peso não muito significativa e reganho de peso em longo prazo, além do risco de erosão no local da banda, disfagia e intolerância a alimentos sólidos.<sup>1</sup> Em 1986 foi criada a banda gástrica ajustável colocada por laparoscopia, porém ainda com altas taxas de complicações (Figura 1).<sup>1,8</sup> Na BGA, um anel de silicone (banda) é colocado na parte alta do estômago, 1 a 2 cm abaixo da junção gastroesofágica, e fica conectado a um sistema de infusão subcutâneo, através do qual o diâmetro do anel pode ser aumentado ou diminuído pela injeção de solução salina.<sup>5</sup> Geralmente a perda de peso com BGA é substancialmente menor que com o BGYR ou a GS, e até 75% das BGA requerem remoção por falta de perda de peso, ganho de peso ou complicações gastroesofágicas.<sup>5</sup> A anastomia original pode ser obtida com a retirada da banda.<sup>5</sup>

A GS envolve a transecção e a remoção da curvatura maior do estômago, restringindo o volume gástrico a um tubo ao longo da curvatura menor, com preservação do piloro (Figura 1).<sup>1,5,8</sup> Nessa técnica, também ocorre esvaziamento rápido do estômago, resultando em rápida exposição da mucosa intestinal ao nutriente ingerido.<sup>5</sup> Associa-se a perda de peso e melhora metabólica, com menos complicações, o que tem aumentado a indicação desse procedimento nos últimos anos.<sup>1</sup> A cirurgia está indicada para pacientes de alto risco, como obesos grau 3 com síndrome metabólica, transplante hepático ou renal e pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> com comorbidades.<sup>9</sup> As contraindicações primárias relativas são a presença de doença do refluxo gastroesofágico grave e/ou esôfago de Barrett e hérnia de hiato.<sup>9</sup> Suas complicações são vazamento, estenose, refluxo gastroesofágico e pouca perda de peso.<sup>1</sup> Uma revisão sistemática publicada em 2016 demonstrou que a GS se associa a desfechos metabólicos favoráveis em 5 anos, com resolução do diabetes em 60,8% dos pacientes. A mortalidade precoce nesse procedimento cirúrgico é de 0,19%, e a perda média de excesso de peso é de 50% após 3 a 5 anos de cirurgia.<sup>8</sup>

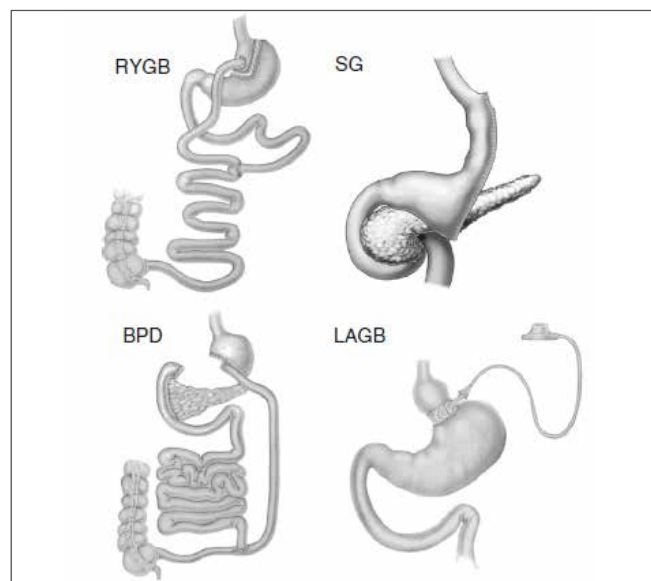
A derivação biliopancreática (DBP), desenvolvida por Scopinaro e colaboradores, consiste em uma gastrectomia distal com *bypass* intestinal longo (Figura 1).<sup>1,8</sup> Após a gastrectomia, é mantida uma bolsa gástrica com volume de 400 mL. O íleo é transecionado a 2,5 cm da válvula ileocecal, e a parte distal é anastomosada com a bolsa gástrica formada, formando um “trato alimentar”; a parte proximal do íleo é conectada ao “trato alimentar” a cerca de 50 cm da válvula ileocecal.<sup>8</sup> Posteriormente, passou a ser feita uma variante da DBP, chamada de *duodenal switch* (DS) com substituição da gastrectomia distal por GS, com redução de síndrome de *dumping* e de úlceras marginais.<sup>1</sup> Nas duas técnicas, a perda

de peso e a melhora em comorbidades associadas são maiores do que na gastrectomia isolada, porém frequentemente associadas a esteatorreia, perda de fezes, flatos, deficiências vitamínicas e desnutrição proteica.<sup>1</sup> Apenas 2% das cirurgias são feitas com essa técnica, pois a extensão da redução da absorção de gorduras e proteínas, bem como outros nutrientes, é maior que a observada com o BGYR, devido ao *bypass* intestinal mais extenso.<sup>5</sup>

Além dos discutidos para cirurgia bariátrica, outros procedimentos metabólicos têm sido desenvolvidos para tratar o DM2.<sup>10</sup> Um deles é a cirurgia de *sleeve* com derivação duodenojejunal, na qual o piloro é preservado e observam-se menos estenose anastomótica, síndrome de *dumping* e hipoglicemia reativa; ainda é feita duodenojejunosomia a 1 a 2 cm do piloro.<sup>9,10</sup> Essa técnica também se associa a menos déficits nutricionais. A justificativa para o procedimento é um aumento da resposta metabólica comparado à GS.<sup>9</sup> Seki e colaboradores investigaram os efeitos desse procedimento em 120 pacientes com DM2 e demonstraram perda de peso (28,9% no primeiro ano e 63,6% no quinto ano) e remissão de diabetes (63,6% tanto no primeiro quanto no quinto ano).<sup>11</sup>

Na transposição ileal (TI), um segmento do íleo é translocado para o jejuno superior.<sup>10</sup> Essa técnica também tem sido combinada com a GS ou BGYR, com relato de alteração da secreção dos hormônios intestinais e da relação microbiota-hospedeiro, com efeitos positivos no metabolismo dos ácidos biliares e diminuição da endotoxemia metabólica.<sup>10</sup>

A anastomose duodenoileal simples com GS consiste em uma técnica na qual a GS é seguida por uma derivação duodenoileal a 250 cm proximais ao ceco.<sup>10</sup> Promove *bypass* de 80% do intestino, e assim as deficiências de proteínas, vitaminas e minerais são menos frequentes do que na GS com derivação.<sup>10</sup> Em outro procedimento similar, primeiro é realizada a GS e depois feita a transecção do duodeno logo após o piloro; por fim, faz-se uma anastomose terminolateral com o íleo cerca de 300 cm proximais à válvula ileocecal.<sup>10</sup> Com essa técnica, esperam-se mais perda de peso e controle metabólico, além de redução de complicações cirúrgicas, diarreia e déficits nutricionais.<sup>10</sup>



**Figura 1.** Representação de algumas técnicas de cirurgia metabólica.

Adaptada de Kamvissi-Lorenz V *et al.*, 2017.<sup>8</sup>



## Mecanismo de ação das cirurgias metabólicas

A visão tradicional dos mecanismos que justificam os efeitos da cirurgia metabólica inclui a redução da ingestão calórica diária e várias alterações em hormônios intestinais, os quais exercem importantes papéis na regulação do apetite, na saciedade, na ingestão de alimentos, no metabolismo sistêmico e na secreção de insulina.<sup>12</sup> Adicionalmente, alterações nos ácidos biliares e na microbiota intestinal também parecem ter função nos efeitos metabólicos da cirurgia.<sup>12</sup>

O trato gastrointestinal possui importante inervação simpática e parassimpática. O nervo vago tem de 10 a 20% de fibras aferentes, que são direcionadas para o hipotálamo e a medula oblonga, onde intimamente se associam aos centros hipotalâmicos responsáveis pelo controle da fome, apetite e saciedade.<sup>4</sup> Procedimentos como *bypass* gástrico em Y de Roux, gastroplastia vertical com banda gástrica, derivação biliopancreática, *switch* duodenal, banda gástrica ajustável, gastrectomia por *sleeve*, estimulação/bloqueio vagal e *bypass* duodenojejunal podem influenciar a função do nervo vago, especialmente a função aferente do nervo.<sup>4</sup> Os procedimentos cirúrgicos bariátricos e metabólicos podem também induzir uma resposta neurológica simpática através do plexo celíaco. Fibras simpáticas eferentes estão envolvidas na produção e liberação de glicose, inibição de enzimas gastrointestinais e inibição da peristalse.<sup>4</sup>

O peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e o peptídeo YY (PYY) são elaborados pelas células L na mucosa intestinal e atuam em conjunto nas mesmas respostas metabólicas.<sup>4</sup> Suas propriedades incluem a redução da fome e o aumento da saciedade, atraso no esvaziamento gástrico, retardo no tempo de trânsito da boca ao ceco e redução da onda pressórica jejunal.<sup>4</sup> Ambos, mas principalmente o GLP-1, contribuem para o efeito incretina, definido como a concentração de insulina liberada pelo estímulo com a ingestão oral de glicose que excede a quantidade de insulina liberada com a mesma quantidade de glicose administrada por via endovenosa.<sup>4</sup> O GLP-1 estimula de forma glicose-dependente a secreção de insulina, a expressão do gene da pré-insulina e a proliferação de células beta e inibe a secreção de glucagon.<sup>4</sup> Tem-se demonstrado que a secreção de GLP-1 está reduzida em pacientes com DM2.<sup>4</sup> Já o efeito do PYY na secreção de insulina é indireto, pela inibição da ação do peptídeo estimulador gástrico e do peptídeo liberador de gastrina.<sup>4</sup> No *bypass* gástrico com Y de Roux, o rápido transporte do alimento para o intestino distal promove a liberação de GLP-1 e de PYY.<sup>12</sup> Na GS também ocorre rápido aumento de GLP-1 e PYY no período pós-prandial.<sup>12</sup>

Assim como o GLP-1, o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) é um hormônio incretínico secretado pelas células K no duodeno.<sup>4</sup> Sua principal função parece ser a indução da secreção de insulina, por meio da hiperosmolaridade pela glicose no duodeno, o que justifica a denominação de peptídeo insulínico dependente de glicose.<sup>4</sup> Pacientes com DM2 têm baixas concentrações de GIP comparados àqueles sem diabetes.<sup>4</sup> Os valores pós-prandiais de GIP estão aumentados após BGYR, porém não após o SG.<sup>12</sup>

A grelina é um peptídeo hormonal produzido pelas células P/D1 no fundo do estômago e por células épsilon do pâncreas.<sup>4</sup> Os nervos vagais aferentes do trato gastrointestinal superior têm sensibilidade mecânica seletivamente reduzida pela grelina.<sup>4</sup> As ações da grelina são opostas às da leptina, uma vez que aumentam a fome e a ingestão de alimentos; antes de uma refeição, seus níveis estão aumentados, caindo após a alimentação.<sup>4</sup> Após a remoção do fundo gástrico na GS, os níveis de grelina estão marcadamente reduzidos.<sup>12</sup> Em alguns indivíduos, pode ser observada redução de grelina após o BGYR, porém esse efeito não tem sido observado em todos os estudos.<sup>12</sup>

A microbiota intestinal de pacientes obesos é diferente da encontrada em pacientes saudáveis.<sup>12</sup> Diferentes fatores podem alterar a composição da microbiota intestinal e causar o desenvolvimento de obesidade e diabetes.<sup>10</sup> Eles podem causar aumento da permeabilidade intestinal, processo inflamatório, aumento do ganho energético pela dieta, alteração da síntese de ácidos graxos de cadeia curta, modificação do metabolismo de ácidos biliares e resistência à insulina.<sup>10</sup> Após a cirurgia metabólica, a microbiota intestinal sofre modificações, por causa das modificações alimentares, ambientais, sistemas ou anatômicas.<sup>12</sup> Contudo, apesar de mudanças na microbiota intestinal terem algum papel na melhora do controle glicêmico e na resistência à insulina, mais pesquisas são necessárias para determinar o grau de influência dessas alterações nos benefícios metabólicos obtidos com o tratamento cirúrgico.<sup>8</sup>

Os ácidos biliares estão envolvidos não apenas na facilitação da absorção de gorduras, mas também em vias metabólicas, como no metabolismo de glicose e gorduras e no gasto energético, por isso a alteração no metabolismo de ácidos biliares pode resultar em resistência à insulina, diabetes e síndrome metabólica.<sup>10</sup> Os níveis circulantes de ácidos biliares estão elevados tanto após a BGYR ou GS.<sup>12</sup> O mecanismo de melhora metabólica através dos ácidos biliares ainda não está totalmente esclarecido, porém em modelo animal existe elevação de fator de crescimento de fibroblasto-19 (FGF-19), por meio da ação dos ácidos biliares em receptores farnenoides (FXR), com consequente melhora da tolerância à glicose.<sup>12</sup>

A perda de peso importante com o BGYR associa-se a melhora da sensibilidade à insulina, avaliada por *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico.<sup>8</sup> Entretanto, a remissão do DM2 depende da melhora da função das células beta pancreáticas.<sup>12</sup> É observada redução de células beta que haviam se diferenciado em células alfa, mas algumas dessas também podem voltar a produzir insulina.<sup>12</sup> Todavia, o tipo de cirurgia pode influenciar os efeitos da função da célula beta em estágios precoces; no BGYR, a resposta da insulina à glicose ou a uma refeição mista está usualmente reduzida precocemente após perda de peso mínima ou moderada (10%) com BGYR, enquanto após GS pode causar redução ou nenhuma alteração nessa resposta.<sup>12</sup> A dieta de muito baixa caloria mantida nas primeiras semanas após a cirurgia metabólica pode contribuir para a redução da glicotoxicidade e lipotoxicidade.<sup>8</sup> Também ocorre redução de processo inflamatório dentro da ilhota pancreática com a redução da glicotoxicidade.<sup>12</sup>

## Eficácia da cirurgia metabólica

Estudos randomizados e controlados têm demonstrado que as cirurgias bariátricas/metabólicas se associam a melhora do DM2, com benefícios glicêmicos comparáveis em pacientes com IMC basal < 35 kg/m<sup>2</sup>.<sup>5,8,13,14</sup> Porém, ao analisar a literatura sobre os efeitos glicêmicos da cirurgia metabólica, é importante estar atento ao fato de que a maioria dos estudos avaliou pacientes com muito excesso de peso.<sup>3</sup> Esses dados, obtidos ao longo das últimas décadas com a cirurgia bariátrica, são referências para os resultados com a cirurgia metabólica, porém na maioria dos estudos os pacientes com diabetes eram subgrupos de uma população obesa.<sup>3</sup> As publicações sobre cirurgia para o paciente com DM2 e IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> não são numerosas, sendo geralmente de seguimento em curto prazo e muitas em populações asiáticas, cujo IMC não corresponde ao da população ocidental.<sup>3</sup> Também é importante valorizar a diferença no critério de remissão de diabetes nos diferentes estudos.<sup>3</sup>

Adami e colaboradores avaliaram 95 pacientes com DM2 e IMC entre 25 e 35 kg/m<sup>2</sup> submetidos a DBP e observaram que, comparados aos resultados de pacientes com excesso de peso, os desfechos metabólicos positivos são menos frequentes nesse grupo.<sup>15</sup> Apesar da redução de HbA1c, os pacientes com sobrepeso evoluíram com recidiva do diabetes em um período de 5 anos de seguimento.<sup>15</sup> Os autores observaram que a melhora da sensibilidade à insulina obtida com a cirurgia promoveu controle do diabetes em 50% dos pacientes, mas para manter a doença em remissão também é necessária a melhora da secreção de insulina.<sup>15</sup> Em uma publicação anterior, Adami e Cordera discutiram os resultados controversos da cirurgia a pacientes com pouco excesso de peso, e que é preciso considerar, para a sua indicação, os riscos cirúrgicos, a chance de recidiva da doença, as alterações metabólicas não associadas à glicose, as deficiências vitamínicas e a possibilidade de piora da qualidade de vida.<sup>16</sup> Na opinião desses autores, a indicação do tratamento cirúrgico assumiria significância clínica apenas quando a prevalência de morbidade cardiovascular ou a mortalidade em longo prazo fossem considerados desfechos primários.<sup>16</sup> A multiplicidade de definições para remissão de diabetes dificulta a análise dos dados em metanálises.<sup>3</sup> Também grande parte dos estudos falhou em descrever o tratamento do diabetes, tendo sido promovidas mudanças após a cirurgia.<sup>3</sup>

Em 2004, Buchawald e colaboradores publicaram uma metanálise que mostrou que a remissão do diabetes foi em parte dependente da perda de peso, com taxas de 76,8% para todas as técnicas analisadas em conjunto, 48% para anel gástrico, 72% para GDYR, 84% para derivação biliopancreática e 99% para *switch* duodenal.<sup>17</sup> Na metanálise de Panunzi e colaboradores, publicada em 2015, foram avaliados os resultados de estudos controlados realizados entre 1980 e 2013, com seguimento mínimo de 1 ano, incluindo um total de 94.579 pacientes (categorizados em IMC < ou > 35 kg/m<sup>2</sup>), 4.944 com DM2.<sup>13</sup> Independentemente do IMC pré-operatório, a taxa de remissão foi de 72% para todos os procedimentos combinados, 89% para DBP, 77% para GDYR, 60% para GS e 62% para o anel gástrico.<sup>13</sup> Nesse mesmo ano, Rao e colaboradores avaliaram, em outra metanálise, nove estudos publicados entre 1980 e 2013 e que incluíram pacientes com DM2 e IMC <

35 kg/m<sup>2</sup>, submetidos a GDYR.<sup>18</sup> Após 12 meses, os pacientes com DM2 tiveram redução mais significativa no IMC e remissão de diabetes, sem óbitos durante os estudos e com taxa de complicação variando de 6,7 a 25,9%.<sup>18</sup>

Mais recentemente, Khorgami e colaboradores divulgaram uma metanálise de sete estudos controlados e randomizados publicados entre 2008 e 2018, com seguimento dos pacientes por pelo menos 2 anos, comparando o tratamento cirúrgico com o convencional do DM2.<sup>19</sup> Foram avaliados os dados de 463 pacientes com IMC variando de 25 kg/m<sup>2</sup> a mais de 45 kg/m<sup>2</sup>. As técnicas operatórias empregadas nos pacientes que foram tratados com cirurgia foram a BGYR (146 pacientes), BGA (77 pacientes), GS (20 paciente) e a DBP com *switch* duodenal (20 pacientes).<sup>19</sup> A metanálise mostrou uma taxa de remissão de diabetes de 52,5% com cirurgia comparada a 3,5% com o tratamento clínico após 2 anos de avaliação. Nos pacientes que tinham dados de 5 anos de avaliação, foi evidenciado que a taxa de remissão diminuiu, mas ainda permanece muito significativa em relação ao tratamento clínico. Também foi demonstrada melhora do perfil lipídico, com aumento de HDL e redução de triglicérides no grupo cirúrgico. Um dos pontos discutidos pelos autores é a escassez de informações sobre a remissão em mais longo prazo, já que o maior prazo de seguimento foi o de 5 anos.<sup>19</sup>

Também recentemente, Rubio-Almanza e colegas apresentaram os resultados de uma revisão sistemática e metanálise de 26 estudos publicados entre 2008 e 2018, incluindo 1.105 pacientes com diabetes e IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>20</sup> Uma redução de IMC (-3,57 kg/m<sup>2</sup>), de glicemia de jejum (-55,93 mg/dL) e de HbA1c (-2,08%) foi observada após a cirurgia. A taxa de remissão do diabetes foi de 43%, mas os autores afirmaram a necessidade de mais estudos com concordância dos critérios de remissão do diabetes, para que o real efeito da cirurgia pudesse ser mais bem avaliado nesse grupo.<sup>20</sup>

Apesar de ainda não totalmente definidos, os estudos, geralmente avaliando pacientes com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, indicam alguns fatores preditivos para falha na remissão do diabetes, como longa duração da doença e níveis muito baixos de peptídeo C, provavelmente por refletirem a destruição irreversível de células beta pancreáticas.<sup>21</sup> A recorrência da doença é possível, e a média de tempo livre de diabetes é de 8,3 anos para pacientes submetidos a GDYR.<sup>21</sup> O IMC no pré-operatório não é fator preditivo de sucesso na remissão do diabetes nem em desfechos clínicos como morte e doença cardiovascular, pelo menos na população obesa.<sup>21</sup> Já a resistência à insulina e/ou hiperglicemia no basal seriam melhores preditores de sucesso nesses desfechos, sugerindo que o impacto cirúrgico na homeostase da glicose é mais significativo que a perda de peso.<sup>21</sup> Pareek e colaboradores apontaram que pacientes mais velhos, em insulino terapia, que tiveram ganho de peso, com maior circunferência de cintura no basal, duração mais longa do diabetes ou controle glicêmico ruim no pré-operatório parecem ter mais risco de recorrência tardia de diabetes.<sup>5</sup>

O tratamento cirúrgico do diabetes tem sido relacionado à redução das complicações microvasculares crônicas da doença.<sup>22,23</sup> Carlsson e colaboradores avaliaram os dados do estudo SOS (*Swedish Obese Subjects*) e compararam 2.010 homens (IMC ≥ 34 kg/m<sup>2</sup>) e mulheres (IMC ≥ 38 kg/m<sup>2</sup>) submetidos a cirurgia bariátrica (BGYR, banda gástrica, gastroplastia com banda vertical) com

2.037 pacientes em tratamento convencional.<sup>22</sup> O grupo cirúrgico teve redução do risco microvascular quando comparado ao grupo em terapia convencional. Os resultados foram independentes da estratificação de acordo com o estado glicêmico basal (euglicêmico, pré-diabetes, diabetes diagnosticado na triagem do estudo e diagnóstico prévio de diabetes), sendo o resultado mais expressivo em pacientes com pré-diabetes.<sup>22</sup> Uma metanálise publicada em 2018 e incluindo 10 estudos clínicos (três estudos randomizados controlados e sete estudos controlados) avaliou os efeitos da cirurgia metabólica em complicações microvasculares em pacientes com DM2.<sup>23</sup> O tratamento cirúrgico reduziu a incidência de complicações microvasculares, comparado ao tratamento clínico. Também houve melhora importante da nefropatia preexistente.<sup>23</sup>

## Posicionamento de sociedades médicas

O DM2 é, com frequência, não adequadamente controlado, apesar de mudanças no estilo de vida e na otimização do tratamento farmacológico.<sup>20</sup> Em 2010 a *Diabetes Surgery Summit Consensus Conference* reconheceu a legitimidade do procedimento cirúrgico como uma opção razoável para tratar pacientes com DM2 cuidadosamente selecionados e com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>24</sup> Recomendaram-se estudos clínicos para investigar o papel da cirurgia em obesos não graves, mas com dificuldades no controle glicêmico. Deveriam ser feitas investigações para a compreensão do mecanismo do controle glicêmico e, assim, contribuir para o entendimento da fisiopatologia dessa complexa doença.<sup>24</sup>

Em 2011, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation* – IDF) posicionou a cirurgia metabólica como uma opção para o tratamento do DM2 em pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>, em caso de descontrole da doença mesmo com a otimização da terapia medicamentosa, associado a fatores de risco cardiovascular.<sup>25</sup> A *American Diabetes Association* (ADA), tendo como base um racional, incluiu a indicação de cirurgia metabólica como uma opção de tratamento de pacientes com DM2 inadequadamente controlado e IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (> 27,5 kg/m<sup>2</sup> se asiáticos).<sup>26</sup> Mais recentemente, foi divulgado o posicionamento de organizações internacionais de diabetes, com o estabelecimento da indicação de cirurgia metabólica como opção para: 1) pacientes com DM2 e obesidade grau 3 (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>), independentemente do

controle glicêmico ou da complexidade do regime terapêutico para o diabetes; 2) pacientes com obesidade grau 2 (IMC entre 35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>), com controle glicêmico inadequado, apesar da otimização do regime terapêutico; 3) por fim, a cirurgia deve ser considerada a pacientes com obesidade grau 1 (IMC entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>) e descontrole glicêmico, apesar do tratamento com hipoglicemiantes orais ou injetáveis.<sup>27</sup> O documento reforça que as cirurgias devem ser realizadas com times multidisciplinares e em grandes centros de referência em cirurgias gástricas e para diabetes.<sup>27</sup> O posicionamento afirma que estudos randomizados e controlados de alta qualidade ainda são necessários para a elucidação do papel da cirurgia metabólica, levando em consideração fatores como duração do diabetes, presença de complicações, nível pré-operatório de descontrole glicêmico, IMC mais baixo e descendência oriental.<sup>27</sup>

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) publicou a Resolução nº 2.172/2017, em 2017, com as regras para a prática de cirurgia metabólica, com ampliação da indicação para pacientes com DM2, porém limitando a técnica para BGYR. Em caso de contra-indicação ou potencial desvantagem para o paciente, a GS poderá ser a opção (Tabela 1).<sup>28</sup> O CFM não reconhece a utilização de outras técnicas para a cirurgia metabólica, para cuja realização o médico deve ter o registro de qualificação de especialista (RQE) no Conselho Regional de Medicina (CRM) do estado onde atua nas áreas de Cirurgia Geral ou Cirurgia do Aparelho Digestivo. Essa informação é pública e pode ser consultada no Portal Médico ([www.portal.cfm.org.br](http://www.portal.cfm.org.br)), no campo destinado à busca por médico. Somente hospitais de grande porte que realizem cirurgias de alta complexidade, que contêm com plantonista hospitalar 24 horas e unidade de terapia intensiva (UTI), além de equipes multidisciplinares e multiprofissionais experientes no tratamento de diabetes e cirurgia gastrointestinal, poderão ser escolhidos para a cirurgia metabólica. Para garantir a segurança do paciente, o CFM definiu ainda que as equipes multidisciplinares e multiprofissionais envolvidas no tratamento cirúrgico de pacientes com DM2 devem ser compostas minimamente por: cirurgião geral ou do aparelho digestivo, endocrinologista, cardiologista, pneumologista, enfermeiro, psicólogo, fisioterapeuta e nutricionista. O acompanhamento deve prever suporte ao estilo de vida em longo prazo, além do monitoramento rotineiro de micronutrientes e estado nutricional, de acordo com diretrizes nacionais e internacionais.<sup>28</sup>

**Tabela 1.** Critérios para indicação de cirurgia metabólica em pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade grau 1, de acordo com a Resolução nº 2.172/2017 do Conselho Federal do Medicina

- IMC entre 30 e 34,9 kg/m <sup>2</sup> ;
- Também deverão cumprir todos os seguintes pré-requisitos: <ul style="list-style-type: none"> <li>· Idade mínima de 30 anos e máxima de 70 anos;</li> <li>· Diagnóstico de diabetes definido há menos de 10 anos;</li> <li>· Refração ao tratamento clínico (não obtenção do controle metabólico, após acompanhamento regular com endocrinologista por, no mínimo, 2 anos, abrangendo mudanças no estilo de vida, dieta e exercícios físicos, além do uso de antidiabéticos orais e/ou injetáveis);</li> <li>· Inexistência de contra-indicações para o procedimento cirúrgico proposto (como doença mental não controlável, abuso de álcool ou drogas, depressão grave com ideação suicida).</li> </ul>
- Caso não haja contra-indicação e o paciente cumpra todos os requisitos para elegibilidade ao tratamento, deverá ser elaborado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), especificando riscos, taxa de mortalidade, complicações e necessidade de acompanhamento clínico regular no pós-operatório por equipe multidisciplinar.

Adaptada de Sociedade Brasileira de Diabetes; Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica.<sup>28</sup>

A Sociedade Brasileira de Diabetes, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e a Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica conjuntamente reconheceram que o procedimento cirúrgico pode ser uma alternativa ao tratamento de pacientes com DM2 e obesidade grau 1 (IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>).<sup>29</sup> No entanto, a escolha do paciente ideal para esse procedimento ainda é incerta, pela inexistência de protocolos de pesquisa validados. Os estudos atuais não demonstram com clareza o perfil do paciente que obterá maior benefício terapêutico com o procedimento cirúrgico. Ainda, o número de submetidos ao procedimento cirúrgico em estudos clínicos randomizados ainda é muito pequeno, e com tempo de seguimento inferior a 5 anos, sem dados consistentes sobre

riscos do procedimento (deficiência nutricionais, fraturas etc.) ou sobre desfechos duros (doença cardiovascular ou mortalidade), não sendo possível extrapolar dados de desfechos com populações com IMC mais altos, visto que a perda de peso pós-operatória é um fator preditivo de resposta ao tratamento cirúrgico.<sup>30-35</sup> As sociedades clínicas brasileiras reforçaram que a cirurgia para o tratamento daqueles com diabetes com obesidade grau I, para ser vista como opção terapêutica regulamentada pelo CFM, deve se pautar em estudos clínicos randomizados. Com dados mais consistentes de estudos clínicos nessa população, o tratamento cirúrgico poderá, no futuro, ser referendado pelas sociedades clínicas brasileiras, sendo mandatória na ocasião a publicação de diretrizes para o acompanhamento pós-operatório do DM2.<sup>29</sup>

## Referências bibliográficas

- Phillips BT, Shikora SA. The history of metabolic and bariatric surgery: Development of standards for patient safety and efficacy. *Metabolism*. 2018;79:97-107.
- Buchwald H, Buchwald JN. Metabolic (bariatric and nonbariatric) surgery for type 2 diabetes: a personal perspective review. *Diabetes Care* 2019;42(2):331-40.
- Amouyal C, Andreelli F. What is the evidence for metabolic surgery for type 2 diabetes? A critical perspective. *Diabetes Metab*. 2017;43(1):9-17.
- Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014;24(8):1126-35.
- Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, Leiter LA, Rubino F, Bhatt DL. Metabolic Surgery: Weight Loss, Diabetes, and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(6):670-687.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018;379(7):633-44.
- Halpern B, Mancini MC. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI lower than 35 kg/m<sup>2</sup>: Why caution is still needed. *Obes Rev*. 2019;20(5):633-647.
- Kamvissi-Lorenz V, Raffaelli M, Bornstein S, Mingrone G. Role of the Gut on Glucose Homeostasis: Lesson Learned from Metabolic Surgery. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(2):9.
- Bhandari M, Fobi MAL, Buchwald JN; and the Bariatric Metabolic Surgery Standardization (BMSS) Working Group. Standardization of Bariatric Metabolic Procedures: World Consensus Meeting Statement. *Obes Surg*. 2019;29(Suppl 4):309-345.
- Akçay MN, Karadeniz E, Ahiskalioglu A. Bariatric/Metabolic Surgery in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Eurasian J Med*. 2019;51(1):85-89.
- Seki Y, Kasama K, Haruta H, Watanabe A, Yokoyama R, Porciuncula JP, et al. Five-Year-Results of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with Duodenojejunal Bypass for Weight Loss and Type 2 Diabetes Mellitus. *Obes Surg*. 2017;27(3):795-801.
- Chen X, Zhang J, Zhou Z. Targeting Islets: Metabolic Surgery Is More than a Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2019;29(9):3001-3009.
- Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg*. 2015;261(3):459-67.
- Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018;61(2):257-64.
- Adami GF, Camerini G, Papadia F, Catalano MF, Carlini F, Cordera R, et al. Type 2 Diabetes Remission and Control in Overweight and in Mildly Obese Diabetic Patients at Long-Term Follow-Up After Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg*. 2019;29(1):239-45.
- Adami GF, Cordera R. Assessing the Actual Clinical Effectiveness of Metabolic/Bariatric Surgery for the Type 2 Diabetes Therapy. *Obes Surg*. 2017;27(7):1886-8.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37.
- Rao WS, Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, Qiu M. A meta-analysis of short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus and BMI ≤ 35 kg/m<sup>2</sup> undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *World J Surg*. 2015;39(1):223-30.
- Khorgami Z, Shoar S, Saber AA, Howard CA, Danaei G, Sclabas GM. Outcomes of bariatric surgery versus medical management for type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Surg*. 2019;29(3):964-974.
- Rubio-Almanza M, Hervás-Marín D, Cámara-Gómez R, Caudet-Esteban J, Merino-Torres JF. Does Metabolic Surgery Lead to Diabetes Remission in Patients with BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>?: a Meta-analysis. *Obes Surg*. 2019;29(4):1105-16.
- Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/Metabolic Surgery to Treat Type 2 Diabetes in Patients With a BMI < 35 kg/m<sup>2</sup>. *Diabetes Care*. 2016;39(6):924-33.
- Carlsson LMS, Sjöholm K, Karlsson C, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):271-9.
- Billeter AT, Scheurlen KM, Probst P, Eichel S, Nickel F, Kopf S, et al. Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Surg*. 2018;105(3):168-81.
- 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.
25. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(6):628-42.
  26. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S65-72.
  27. Brito JP, Montori VM, Davis AM. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *JAMA*. 2017 14;317(6):635-6.
  28. Sociedade Brasileira de Diabetes; Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e a da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) sobre a Cirurgia Bariátrica/ Metabólica [Internet]. [acesso em 2019 set. 06]. Disponível em: [https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamento\\_sbd%2C\\_sbem\\_e\\_abeso.pdf](https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamento_sbd%2C_sbem_e_abeso.pdf)
  29. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.172/2017 sobre cirurgia metabólica. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2017 dez. 27. Disponível em: [https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2017/2172\\_2017.pdf](https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2017/2172_2017.pdf)
  30. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer AS, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 3 year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;22:370(21):2002-13.
  31. Ikkramudin S, Billington CJ, Lee WJ, Bantle JP, Thomas AJ, Connett JE, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2 year outcomes of a 5-year, randomized, controlled trial. *Lancett Endocr Metab* 2015;3(6)413-22.
  32. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, Karason K, Sjöström CD, Torgerson J, et al. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia*. 58(7):1448-53.
  33. Sjöholm K, Sjöström E, Carlsson LMS, Peltonen M. Weight Change-Adjusted Effects of Gastric Bypass Surgery on Glucose Metabolism: Two- and 10-Year Results From the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Diabetes Care*. 2016;39(4):625-31.
  34. Steven S, Carey PE, Small PK, Taylor R. Reversal of Type 2 diabetes after bariatric surgery is determined by the degree of achieved weight loss in both short- and long-duration diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(1):47-53.
  35. Ramos-Levi AM, Matia P, Cabrerizo L, Barabash A, Sanchez-Pernaute A, Calle-Pascual AL, et al. Statistical models to predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *J Diabetes*. 2014;6(5):472-7.



# Cirurgia bariátrica

## Introdução

A palavra “bariátrica” nasceu no século XX 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*, em Iowa City, em 1977, anos após o nascimento da cirurgia para induzir perda de peso, em 1954. A primeira definição dessa cirurgia foi feita por Buchwald e Varco (C), em 1978: “manipulação cirúrgica de um órgão ou sistema sem doença com o intuito de obter um resultado biológico que leve a uma melhora potencial na saúde”.<sup>1-4</sup> O procedimento realizado era a exclusão ileal para o tratamento da hipercolesterolemia familiar; essa cirurgia foi posteriormente abandonada por causar efeitos colaterais indesejáveis (B).<sup>5</sup> Tanto a Sociedade Brasileira como a Americana de Cirurgia Bariátrica mudaram sua denominação para Sociedade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. O entendimento atual é que a maioria das cirurgias tem componentes relacionados com a perda de peso por restrição ou disabsorção (bariátrica) e elementos hormonais e metabólicos, que, conjuntamente, levam a melhora das comorbidades associadas (metabólicas).

A prevalência global de diabetes está aumentando, impulsionado por maiores taxas de obesidade, além do envelhecimento da população em consequência do declínio da mortalidade por todas as causas (B).<sup>6,7</sup> Embora a prevalência seja maior em países desenvolvidos, a elevação das taxas de diabetes é maior nos países em desenvolvimento. O envelhecimento leva ao declínio da função das células beta pancreáticas, com baixos níveis de insulina plasmática e aumentada resistência à insulina (C).<sup>8-10</sup> Atualmente, utiliza-se o índice de massa corpórea (IMC) para identificar a obesidade em suas diferentes classes (A),<sup>11</sup> conforme descrito no Quadro 1.

**Quadro 1.** Classes da obesidade segundo o índice de massa corpórea.

Classe I	30 a 34,9 kg/m <sup>2</sup>
Classe II	35 a 39,9 kg/m <sup>2</sup>
Classe III	≥ 40 kg/m <sup>2</sup>

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2000.

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que a obesidade praticamente triplicou desde 1975, sendo que em 2016 cerca de 39% dos adultos no mundo apresentavam sobrepeso e 13% obesidade.<sup>12</sup> Nos Estados Unidos, a prevalência de obesidade atingiu 39,8% dos adultos e 18,5% dos jovens em 2015-2016, de acordo como dados do NCHS (B).<sup>13</sup> Por sua vez, no Brasil, entre 2006 e 2016, houve aumento na taxa de sobrepeso de 42,6% para 53,8% e de aumento da obesidade em 60%, passando de 11,8% para 18,9% em adultos.<sup>14</sup>

A maioria dos grandes estudos epidemiológicos e em longo prazo indica que a obesidade está associada ao aumento de mortalidade (A) e que a expectativa de vida dos obesos é reduzida em cerca de 5 a 20 anos (B).<sup>15-17</sup> Observa-se, ainda, ao tomar o caminho inverso, que a perda de peso está associada a melhora dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e menor mortalidade.<sup>16</sup> Assim, nos últimos anos, tem ocorrido a busca de terapêuticas para a perda de peso.

O tratamento da obesidade com terapias comportamentais (dieta e exercícios) e medicamentos apresenta resultados relativamente limitados na manutenção do peso perdido. Na obesidade classe III, esses resultados são ainda mais desapontadores.

A partir de 1991, várias sociedades médicas internacionais estabeleceram, como critério de recomendação da cirurgia bariátrica, o insucesso do tratamento clínico em pacientes com IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ou ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, nos casos de comorbidades graves associadas a possível reversão com o emagrecimento induzido pela cirurgia.<sup>11,18</sup> Nos últimos anos, muitas dessas sociedades médicas internacionais passaram a considerar o IMC entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup> para o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) não controlado clinicamente, com base nos benefícios na glicemia que ocorrem precocemente após o procedimento e por mecanismos independentes da perda de peso.<sup>19</sup> As evidências para cirurgia bariátrica/metabólica em pacientes com IMC entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup> ainda são limitadas, e seria importante um maior número de estudos clínicos randomizados (ECR) para melhor avaliação de desfechos em longo prazo.

Em 2017, o Conselho Federal de Medicina (CFM) reconheceu, por meio da Resolução nº 2.172/2017, a cirurgia metabólica como opção terapêutica para aqueles com DM2 com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, desde que a enfermidade não tenha sido controlada com tratamento clínico e que o paciente tenha menos de 10 anos de doença.<sup>20</sup>

Algumas variáveis devem ser consideradas antes de indicar algum procedimento cirúrgico, como presença de risco cirúrgico aceitável; esclarecimento do paciente quanto ao seguimento em longo prazo e a manutenção de terapias dietéticas e

suplementação vitamínica durante toda a vida; realização do procedimento por cirurgião habilitado; possibilidade de avaliação e seguimento com equipe multiprofissional das áreas clínica (endocrinologia), nutricional e psiquiátrica (B).<sup>21</sup>

## Impacto metabólico da cirurgia bariátrica no diabetes *mellitus* tipo 2

Uma das primeiras grandes séries de cirurgias em pacientes com diabetes é o estudo de Greenville (B), no qual 165 indivíduos com diabetes foram submetidos a *bypass* gástrico e 83% permaneceram em remissão do DM após 14 anos de seguimento.<sup>22</sup>

No *Swedish Obesity Study* (SOS) (A), que comparou um grupo de pacientes operados com outro de não operados, após 2 anos de seguimento, os dados indicaram prevalência de DM de 8% no grupo-controle e 1% no grupo operado e, após 10 anos, 24% no grupo-controle e apenas 7% no operado.<sup>16</sup> Vários outros estudos demonstram remissão entre 70 e 90% dos casos, sendo evidentes menores taxas de remissão nos usuários de insulina, nos quais a capacidade funcional das células beta pode estar muito comprometida. Por outro lado, uma boa parte dos pacientes que utilizam hipoglicemiantes orais reverte o DM com a cirurgia (C).<sup>23,24</sup>

A cirurgia bariátrica, conforme demonstrado pelo SOS, é capaz de reduzir em 80% a incidência de DM2 (A).<sup>25</sup> A questão-chave é se também é capaz de reverter o DM2 e suas complicações, visto que as opções de intervenção no estilo de vida e farmacoterápicas para o tratamento de obesidade apresentam resultados insatisfatórios (A).<sup>26,27</sup> Em pacientes obesos, com DM2, estudos observacionais têm mostrado remissão do diabetes (B).<sup>16</sup> Em quase 90% ocorre remissão em curto prazo (A);<sup>28</sup> em 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 de 72,3% no grupo cirurgia; em 15 anos, as taxas de remissão diminuíram para 6,5% nos pacientes do grupo-controle e para 30,4% no grupo cirúrgico. A incidência cumulativa de complicações microvasculares foi de 20,6 por 1.000 pessoas-ano no grupo cirúrgico, metade do que ocorreu nos controles. Complicações macrovasculares, em 15 anos, foram observadas em 44,2 por 1.000 pessoas-ano no grupo-controle e em 31,7 por 1.000 pessoas-ano no grupo cirúrgico (B).<sup>29</sup> No entanto, o impacto da cirurgia tanto na remissão do DM2 como na incidência de suas complicações microvasculares e macrovasculares, em longo prazo, permanece aguardando confirmação em *trials* clínicos randomizados.

Um pequeno *trial* clínico randomizado encontrou benefícios similares entre a cirurgia de banda gástrica ajustável ou manejo clínico em pacientes com DM2 em curto prazo.<sup>30</sup> No SLIMM-T2D,<sup>31</sup> conduzido com base em uma abordagem *single-center* e com uma amostra pequena, foi comparado o *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB) com uma abordagem multidisciplinar conhecida como Why WAIT, com base no Look AHEAD.<sup>32</sup> Ao fim de 1 ano, 58% dos pacientes após RYGB mantinham glicemia de jejum menor que 126, ou he-

moglobina glicada (HbA1c) < 6,5%, em comparação com apenas 16% do grupo Why WAIT. Um *follow-up* observacional com duração de 5 anos de um *trial* clínico randomizado foi publicado recentemente e encontrou melhores resultados na redução da HbA1c nos que realizaram cirurgia bariátrica pela técnica de Y de Roux em comparação a mudança de estilo de vida e tratamento medicamentoso.<sup>33</sup> Entretanto, são necessários *trials* clínicos maiores e com *follow-up* prolongado para um melhor posicionamento. A melhor decisão atual é que, aparentemente, há benefício em curto prazo com a cirurgia na remissão do DM2 (B).

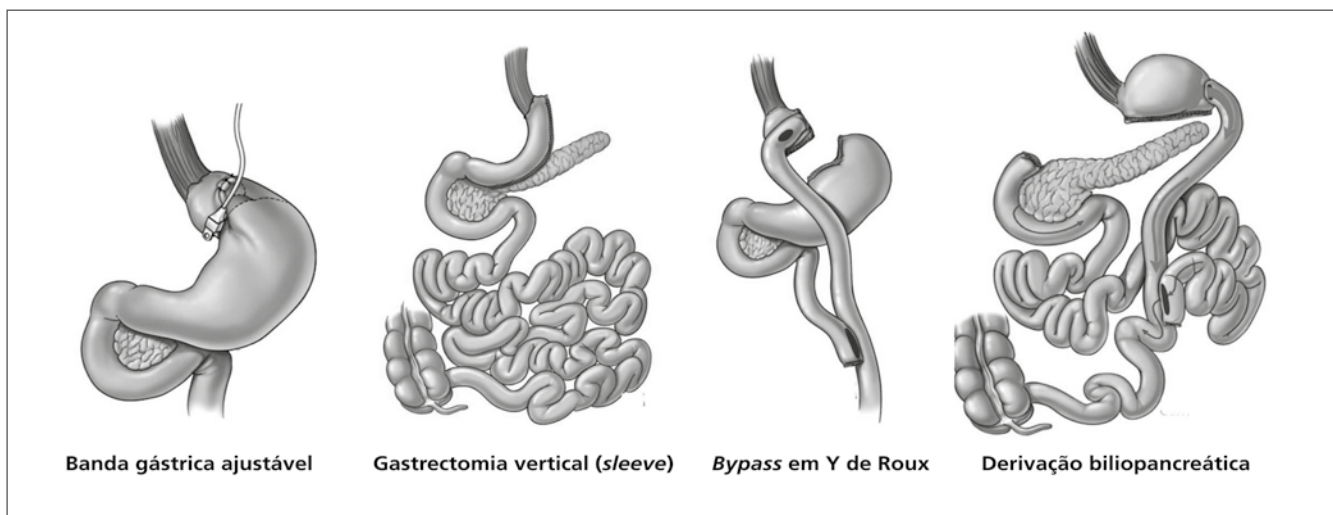
O estudo SOS mostrou diminuição de mortalidade em 29% e de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral em 34%. No entanto, o consumo de bebidas alcoólicas e os problemas relacionados com esse consumo aumentaram mais de cinco vezes no grupo que se submeteu à cirurgia bariátrica.

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* em Y de Roux 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 os primeiros 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. Após 5 anos de acompanhamento houve redução da remissão para 37% no grupo do *bypass* e 63% no grupo DBP. No DBP, a diminuição dos lipídios (colesterol e triglicerídeos) foi mais acentuada.<sup>34</sup> Schauer *et al.* analisaram 150 pacientes com obesidade e diabetes descompensado. Foram randomicamente divididos em três grupos: *bypass* gástrico, gastrectomia vertical (*sleeve*) e tratamento clínico. Após 5 anos, a perda de peso foi de 23%, 19% e 5%, respectivamente, e o controle glicêmico medido pela HbA1c ≤ 6% também foi melhor no grupo de pacientes que realizaram cirurgia (29%, 23% e 5%, respectivamente).<sup>35</sup>

O efeito da cirurgia bariátrica na resolução do DM pode variar entre os diferentes procedimentos. Para as derivações biliopancreática e duodenal *switch*, a taxa de resolução do DM2 é de 98,9%; de 83,7% para o *bypass* gastrointestinal; de 47,9% para a banda gástrica; de 79% para *sleeve* (B).<sup>21,36</sup>

## Mecanismos de ação das técnicas cirúrgicas sobre a fisiopatologia do diabetes

Diferentes técnicas cirúrgicas são aceitas pelos órgãos regulatórios nacionais e internacionais para os pacientes obesos, sendo as técnicas divididas em cirurgias restritivas (banda gástrica ajustável e gastrectomia vertical), disabsortivas (derivação biliopancreática) e mistas (*bypass* em Y de Roux) – Figura 1.



**Figura 1.** Tipos de cirurgias bariátricas.  
Adaptada de Rubino F *et al.*, 2016.<sup>19</sup>

### 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 à 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. Embora existam trabalhos publicados que mostrem resultados positivos sobre a remissão do diabetes,<sup>37</sup> isso não corresponde à prática encontrada em todos os centros.<sup>30</sup> O SOS demonstra perdas ponderais de 25% do peso corporal após 10 anos do *bypass* em Y de Roux *versus* 13% na banda gástrica. A redução da insulinemia é de 54 e 25%, respectivamente, mais uma vez indicando a inferioridade das técnicas puramente restritivas (B).<sup>16</sup>

A gastrectomia vertical (*sleeve*), técnica que vem ganhando muito espaço, também é um procedimento restritivo no qual há redução do reservatório gástrico com remoção do fundo gástrico, levando também a um efeito metabólico por redução dos níveis de grelina (B).<sup>38</sup>

### Cirurgias disabsortivas

Os procedimentos disabsortivos são efetivos para reduzir o peso e melhorar a sensibilidade à insulina. O primeiro procedimento bariátrico utilizado foi a derivação jejunoileal, iniciada em 1954 e caracterizada por perdas maciças de peso, mas associada a altas taxas de complicações, 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 médio é de 80% sobre o peso excessivo inicial, com reversão do diabetes em pelo menos 85% dos casos. O sucesso dessa cirurgia em pacientes com diabetes é reflexo da menor absorção de lipídios (provável redução da lipotoxicidade) e da intensa melhora da sensibilidade à insulina.<sup>34</sup> A DBP melhora a sensibilidade à insulina de maneira mais intensa que o *bypass* em Y de Roux.

Tais mudanças na sensibilidade à insulina e diminuição da adiposopatia estão implicadas na melhora aguda e crônica da homeostase glicêmica (B);<sup>3,39</sup> isso, no entanto, não a torna a cirurgia mais comum, pois, na DBP, as complicações crônicas (em especial a desnutrição) são mais temidas, muito embora recentemente tenham sido encontradas taxas semelhantes de complicações nutricionais.<sup>34,40</sup>

### Cirurgias mistas

Atualmente a gastrectomia em Y de Roux é a cirurgia mista mais realizada. Diferentes mecanismos têm sido implicados na homeostasia da glicose após o procedimento e estão relacionados a modificações em várias vias metabólicas, como na ação dos hormônios intestinais, alterações na microbiota intestinal, alterações no metabolismo dos sais biliares, mecanismos centrais implicados na sinalização neural e a perda de tecido adiposo com as alterações dos fatores derivados dos adipócitos (Quadro 2).<sup>41</sup>

**Quadro 2.** Mecanismos de redução da glicose independente de perda de peso.

1. Mudanças favoráveis dos hormônios intestinais: a) Aumento da secreção de GLP-1 e, logo, da insulina, elevação do peptídeo YY pós-prandial e dos níveis de oximodulina, contribuindo para a perda de peso. b) Comprometimento da secreção da grelina.
2. Mudanças favoráveis na sinalização do ácido biliar.
3. Aumento do metabolismo da glicose no intestino delgado.
4. Alteração na detecção dos nutrientes intestinais com aumento da sensibilidade à insulina, por meio de vias neurais e humorais.
5. Diminuição do transporte de glicose via SGLT1.
6. Redução na circulação dos ácidos graxos da cadeia ramificada.
7. Alterações na microbiota intestinal.

Adaptado de Cummings DE; Rubino F, 2018.<sup>42</sup>

Vários hormônios são secretados pelas células enteroendócrinas do trato digestivo e atuam na modulação da ingestão alimentar e na homeostase glicêmica. Após a cirurgia bariá-

trica, especialmente após a técnica de Y de Roux, ocorrem alterações na secreção dos hormônios do trato digestivo, e há importantes evidências do efeito terapêutico dessa cirurgia em reduzir a adiposidade e melhorar o controle glicêmico.<sup>41</sup>

Uma das justificativas para a intensa redução da ingestão alimentar, acompanhada da paradoxal redução do apetite, é a diminuição da produção do hormônio grelina (um orexígeno endógeno) pela exclusão do fundo gástrico do trânsito alimentar (C).<sup>42,43</sup> Essa redução deve ser importante na prevenção do reganho de peso em 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).

A compreensão de como o trânsito gastrointestinal é alterado pela cirurgia bariátrica parece ser a chave para interpretar seus impactantes efeitos metabólicos, que vão além da perda de peso. A cirurgia consistentemente determina mudanças na função da célula beta (B).<sup>44</sup> Além disso, é possível observar diminuição da concentração de insulina em jejum e secreção de insulina em resposta à glicose intravenosa, oral ou em refeições mistas. Há também estreita correlação entre as alterações da função da célula beta e a melhora na sensibilidade à insulina depois da perda de peso.<sup>45</sup>

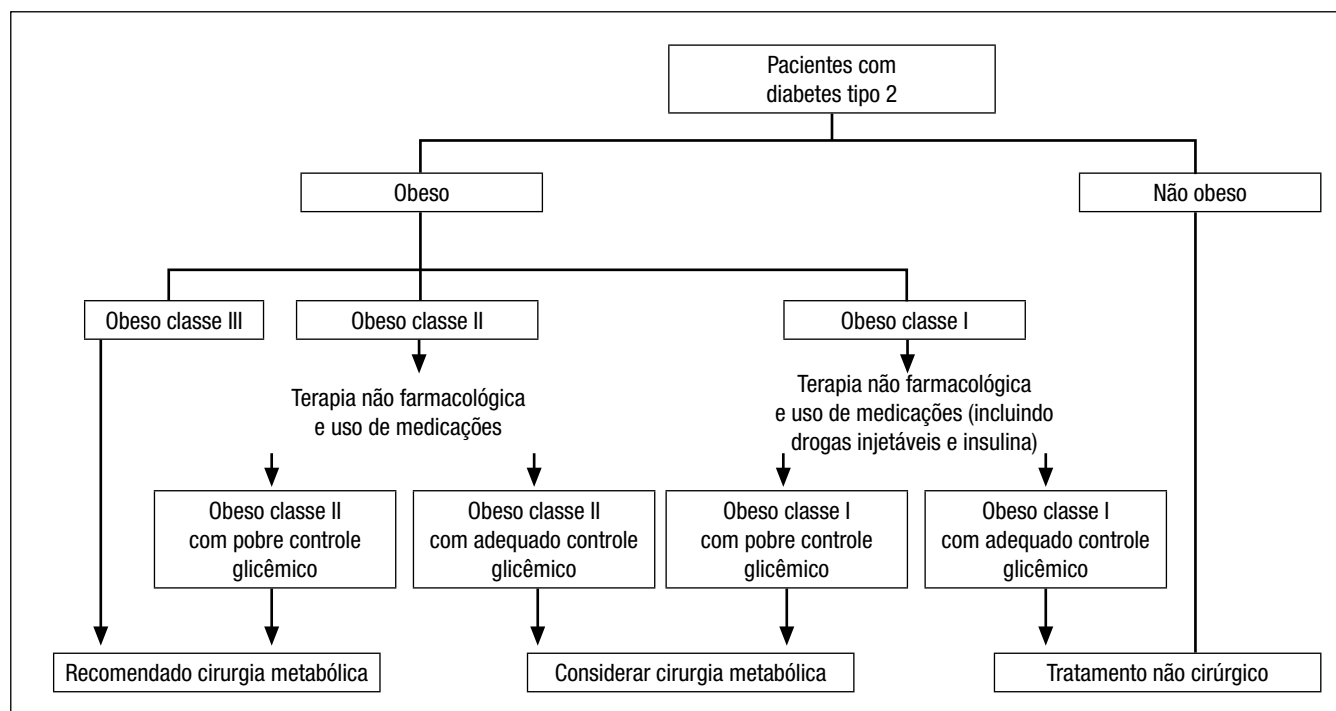
## Seleção de pacientes

O primeiro consenso de indicação da cirurgia bariátrica foi desenvolvido em 1986. Acrescentou-se o critério de IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> à necessidade de consentimento livre e informado, detalhando as complicações possíveis, e à exigência de atendimento e seguimento multidisciplinar em longo prazo. Para pacientes com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, na presença de comorbidades

significativas com possibilidade de melhora ou reversão, indica-se cirurgia bariátrica.<sup>18</sup>

No início de 2016, o CFM publicou a Resolução nº 2.131/2015, onde as comorbidades para indicação em pacientes com IMC maior do que 35 kg/m<sup>2</sup> são detalhadas incluindo diabetes, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares incluindo doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, hipertensão e fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, *cor pulmonale* e síndrome da hipoventilação da obesidade, hérnias discais, asma grave não controlada, osteoartroses, refluxo gastroesofágico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites agudas de repetição, incontinência urinária de esforço na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas e doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática (*pseudotumor cerebri*), estigmatização social e depressão.<sup>46</sup>

Embora a maioria dos consensos de diferentes sociedades médicas internacionais recomende a cirurgia para pacientes com diabetes e IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, muitas estão indicando a consideração dessa conduta também para aqueles com diabetes e IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>, não controlados com o tratamento clínico, com base no fato de o IMC não ser preditor de benefício na redução da glicemia e de o controle glicêmico ocorrer precocemente após a cirurgia independente da perda de peso.<sup>47</sup> O segundo *Diabetes Surgery Summit* (DSS II) aprovou recentemente um algoritmo para o tratamento do paciente obeso com diabetes (Figura 2).<sup>19</sup> Pacientes e médicos, contudo, devem sempre ser esclarecidos sobre os riscos e benefícios potenciais antes de tal decisão.



**Figura 2.** Algoritmo para tratamento do paciente obeso com diabetes.

Adaptada de Rubino F *et al.*, 2016.<sup>19</sup>



Em 2017 o CFM reconheceu, por meio da Resolução nº 2.172/2017, a cirurgia metabólica como opção terapêutica para aqueles com DM2 com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, desde que a enfermidade não tenha sido controlada com tratamento clínico, que o paciente tenha idade mínima de 30 anos e máxima de 70 anos e com diagnóstico definido de DM2 com tempo menor que 10 anos de duração.<sup>20</sup> É preciso salientar que a cirurgia metabólica é contraindicada em algumas circunstâncias, como as que se encontram no Quadro 3.<sup>48</sup>

**Quadro 3.** Circunstâncias que contraindicam a cirurgia bariátrica.

1. Ausência de um período de controle médico pré-operatório identificável.
2. Pacientes incapazes de aderir a um segmento médico prolongado.
3. Presença de distúrbios psicológicos não estabilizados, distúrbios de personalidade e dietéticos, a menos que o paciente seja especificamente liberado por psiquiatra experiente em obesidade.
4. Abuso de álcool e/ou dependência de drogas.
5. Pacientes incapazes de cuidar de si mesmos e que não disponham de apoio familiar ou social adequado.

Adaptado de Fried M *et al.*, 2013.<sup>51</sup>

## Recomendações e conclusões

A obesidade é uma doença com fisiopatologia complexa, de evolução crônica e recidivante, precisando de uma abordagem em longo prazo. A aceitação do tratamento cirúrgico dos pacientes obesos com diabetes depende da percepção destes e dos médicos, da influência da obesidade na fisiopatologia da doença e da possibilidade de intervenção com maior efetividade. Dessa forma, a cirurgia bariátrica/metabólica é uma opção de tratamento para o paciente obeso com DM2.

A cirurgia bariátrica/metabólica pode ser recomendada ao paciente obeso classe III com DM2 e paciente obeso classe II com DM2 e controle clínico inadequado. A cirurgia bariátrica/metabólica pode ser considerada no paciente obeso classe II com DM2 e nos pacientes DM2 com IMC entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, desde que a enfermidade não tenha sido controlada com tratamento clínico. Para os pacientes com DM2 e obesidade classe I, é importante ressaltar que as evidências ainda são limitadas e que seria importante um maior número de ECR para melhor avaliação de desfechos em longo prazo.

De modo geral, após as cirurgias bariátricas/metabólicas, as doenças associadas como diabetes, hipertensão e dislipidemias apresentam boas taxas de melhora e resolução. A variação da remissão do diabetes após a cirurgia bariátrica/metabólica ocorre na dependência dos critérios para definir remissão do diabetes, tipos de cirurgia e tempo de seguimento.

Vários estudos indicam melhora geral da qualidade de vida, mesmo diante de restrições dietéticas impostas pela cirurgia. As técnicas de gastroplastia com derivação gástrica com reconstituição do trânsito intestinal em Y de Roux, gastrectomia vertical (*sleeve*), derivação biliopancreática e banda gástrica ajustável foram aprovadas pelos órgãos regulatórios brasileiros e internacionais, sendo eficazes e com bom perfil de segurança. Qualquer nova proposta cirúrgica como 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.

A cirurgia bariátrica/metabólica para o tratamento do DM2 deve ser feita em centros especializados, com equipe multidisciplinar experiente. Os pacientes devem ser informados dos riscos e estar cientes da necessidade de acompanhamento especializado em longo prazo.

## 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(2):221-2.
- Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med*. 2005;118(1):51-7.
- Fellici AC, Lambert G, Lima MM, Pareja JC, Rodovalho S, Chaim EA, et al. Surgical treatment of type 2 diabetes in subjects with mild obesity: mechanisms underlying metabolic improvements. *Obes Surg*. 2015;25(1):36-44.
- Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, 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(14):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(9563):750-756.
- Lind M, Garcia-Rodriguez LA, Booth GL, Cea-Soriano L, Shah BR, Ekeroth G, 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(12):2601-8.
- Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(1):70-8.
- Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L, 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, Davalli AM, Chavez AO, Hubbard GB, Dick EJ, Majluf-Cruz A, 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 U S A*. 2009;106(33):13992-7.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. p. 256.
- World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2018 fev. 16 [acesso em 2019 out. 04]. Disponível em: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight) em 10/07/2019



13. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017;(288):1-8.
14. Brasil. Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016*. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. [acesso em 2019 out. 04]. Disponível em: [http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel\\_2016\\_jun17.pdf](http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf)
15. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006;355(8):763-78.
16. 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.
17. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, 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(9945):766-81.
18. 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.
19. 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.
20. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM Nº 2.172/2017. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2017 dez. 27 [acesso em 2019 out 04]. Disponível em: [https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2017/2172\\_2017.pdf](https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2017/2172_2017.pdf)
21. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37.
22. Pories WJ, MacDonald KG Jr, Morgan EJ, Sinha MK, Dohm GL, Swanson MS, et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2 Suppl):582S-585S.
23. Hirsch FF, Pareja JC, Geloneze SR, Chaim E, Cazzo E, Geloneze B. 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(6):910-7.
24. Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD, et al. Acute effect of roux-en-y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3871-5.
25. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2012;367(8):695-704.
26. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD004096.
27. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD002968.
28. 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):248-256.e5.
29. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014;311(22):2297-304.
30. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, Halperin F, Foster K, Goebel-Fabbri A, 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(7):2546-56.
31. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, Panosian J, Goebel-Fabbri A, Wewalka M, 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(7):716-26.
32. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54.
33. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas A, Connett J, Bantle JP, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA*. 2018;319(3):266-278.
34. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9997):964-73.
35. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641-51.
36. Hutter MM, Schirmer BD, Jones BD, Ko CY, Cohen ME, Merkow RP, et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg*. 2011;254(3):410-20; discussion 420-2.
37. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, Ritchie ME, Brown WA, Burton P, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(7):545-52.
38. ABESO. *Diretrizes Brasileiras de Obesidade*. São Paulo: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica; 2016. p. 161-186.
39. Vasques AC, Pareja JC, Souza JR, Yamanaka A, de Oliveira Mda S, Novaes FS, et al. Epicardial and pericardial fat in type 2 diabetes: favourable effects of biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2015;25(3):477-85.
40. Ballesteros-Pomar MD, González de Francisco T, Urioste-Fondo A, González-Herreraez L, Calleja-Fernández A, Vidal-Casar-

- iego A, et al. Biliopancreatic diversion for severe obesity: long-term effectiveness and nutritional complications. *Obes Surg.* 2016;26(1):38-44.
41. Malin SK, Kashyap SR. Various Gastrointestinal Procedures on  $\beta$ -cell Function in Obesity and Type 2 Diabetes. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(6):1213-9.
  42. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia.* 2018;61(2):257-264.
  43. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2003;13(1):17-22.
  44. Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD, et al. Visceral fat resection in humans: effect on insulin sensitivity, betacell function, adipokines, and inflammatory markers. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(3):E182-9.
  45. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, Brown WA, Burton P, Shaw JE, et al. Gastric band surgery leads to improved insulin secretion in overweight people with type 2 diabetes. *Obes Surg.* 2015;25(12):2400-7.
  46. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM Nº 2.131/2015. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2016 jan. 13 [acesso em 2019 out 04]. Disponível em: [www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2015/2131\\_2015.pdf](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2015/2131_2015.pdf)
  47. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-2701.
  48. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(1):42-55.

# 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.<sup>1-3</sup>

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.<sup>1-4</sup>

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 são motivos apontados como possíveis causas de redução.<sup>3</sup>

## 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 (RFGe) inferior a 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>, com deficiência insulínica importante e sem sinais de resistência, ou seja, em uso estrito de insulina exógena.<sup>3-6</sup>

### 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, caso haja a indicação. 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.<sup>3-6</sup>

## 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, ao redor de 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>3-6</sup>

## 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.<sup>3,7</sup> Após o primeiro ano, as taxas de sobrevida do paciente e dos enxertos renal e pancreático são parecidas.<sup>3,7</sup>

## Evolução das complicações crônicas

A maioria dos trabalhos aponta para a estabilização ou para a melhora das complicações crônicas, notadamente a microangiopatia.<sup>3,6</sup> 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 mesmo 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.<sup>8</sup>

Trabalhos de seguimento em 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.<sup>3,9</sup>

**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: ABTO; SRTR.

**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](http://www.abto.org.br).
8. Rangel EB, Sá JR, Gomes AS, Carvalho AB, Melaragno CS, Gonzalez AM et al. Charcot 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,<sup>1</sup> 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

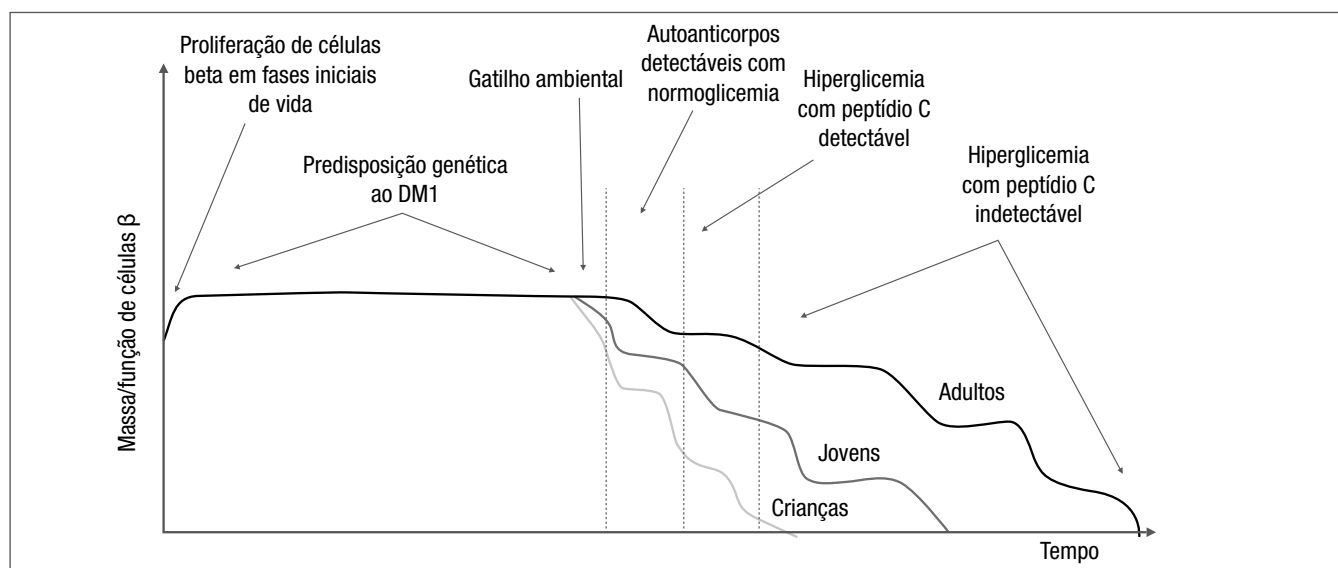
### Transplante de células-tronco hematopoéticas: preservação da função das células $\beta$

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é caracterizado por redução absoluta da secreção de insulina pelas células  $\beta$  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  $\beta$ , 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.<sup>2</sup>

Ao diagnóstico de DM1, o processo fisiopatológico de autoimunidade encontra-se avançado, estimando-se que boa parte da massa/função das células  $\beta$  tenha sofrido deterioração (Figura 1).<sup>3</sup> A massa/função residual das células  $\beta$  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.

Adaptada de Couri *et al.*, 2006.<sup>3</sup>

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.<sup>4,7</sup> 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).<sup>7,8</sup>

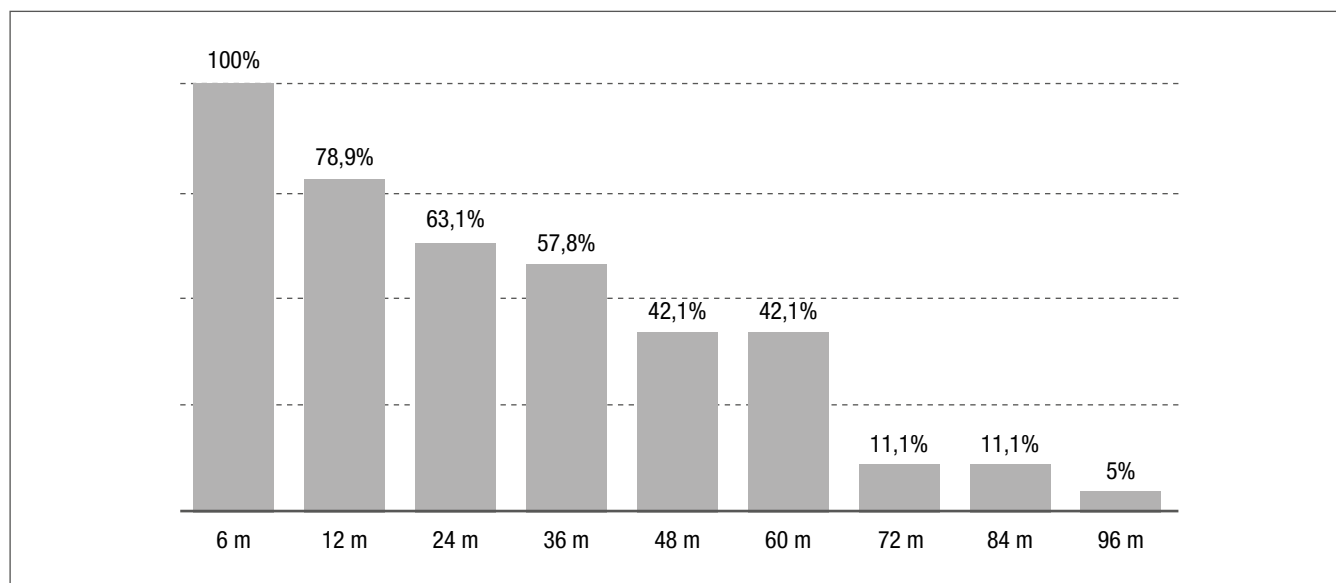


Figura 2. Percentual de pacientes livres de insulina ao longo do tempo, após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

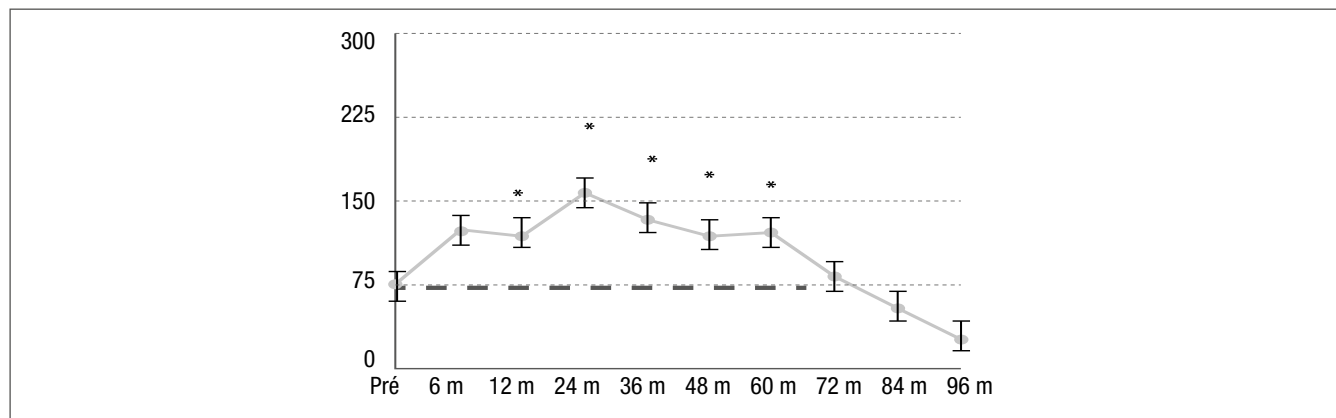


Figura 3. Evolução temporal da área sob a curva do nível sérico de peptídeo-C durante o teste de alimentação mista. \* p < 0,05 comparado com pré-tratamento.

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.<sup>7,8</sup>

O protocolo da pesquisa foi replicado em outros centros de pesquisa mundiais, obtendo-se resultados semelhantes em termos de eficácia e segurança.<sup>9,10</sup> 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.<sup>11</sup>

## 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 óssea<sup>12</sup> etc. Elas classicamente têm a capacidade de diferenciar-se *in vitro* em adipócitos, osteócitos, condrócitos e células do tecido conectivo.<sup>12</sup> Até o momento, há muita controvérsia quanto à capacidade de diferenciação das MSCs em células  $\beta$  pancreáticas, mas seu potencial imunomodulador tem sido foco de inúmeras pesquisas sobre doenças autoimunes, dentre elas o DM1.<sup>12</sup> 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.<sup>13</sup>

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.*<sup>14</sup> 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 (nenhum paciente ficou livre de insulina). Não houve efeitos colaterais.

Já em 2015, Carlsson *et al.*<sup>15</sup> 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.*,<sup>16</sup> 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  $\beta$  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, hiperglicagonemia, 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.*<sup>17</sup> 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  $\beta$  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.<sup>17-19</sup> O objetivo consistia em tentar promover a sua diferenciação em células  $\beta$  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.*,<sup>20</sup> 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 em 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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.





SOCIEDADE  
BRASILEIRA DE  
DIABETES



**CLANNAD**

EDITORA CIENTÍFICA

[www.editoraclannad.com.br](http://www.editoraclannad.com.br)